

Concept Richtlijn Hodgkin lymfoom

HOVON 2019

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

Initiatiefnemer: Lymfoomwerkgroep HOVON

Autorisatie: Nederlandse Vereniging voor Hematologie, Nederlandse vereniging van radiotherapie,
Nederlandse vereniging van Nucleaire geneeskunde

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.I.J. Arens, nucleair geneeskundige (tevens NvNG), Radboud Universitair Medisch Centrum

Er is meegelezen en becommentarieerd door vertegenwoordiging van de patiëntenvereniging Hematon.

Colofon

RICHTLIJN HODGKIN LYMFROOM

©2019

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	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
Samenvatting aanbevelingen	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
Diagnostiek	6
<i>Anamnese en lichamelijk onderzoek</i>	7
<i>Histologie</i>	7
<i>Laboratoriumonderzoek</i>	12
<i>Funcieonderzoek</i>	12
<i>Beeldvorming</i>	13
Beeldvorming bij diagnose	13
Beeldvorming bij responsevaluatie	13
Stadiering en risicoclassificatie	17
<i>Beperkte stadia</i>	18
<i>Gevorderde stadia</i>	21
Fertiliteitspreservatie	23
Behandeling eerste lijn Hodgkin lymfoom <60jaar	25
<i>Beperkt stadium</i>	25
Algemeen	25
Overzicht behandeladvies	26
Uitgangsvraag interim-PET (MODULE)	26
Op voorhand weglaten van radiotherapie tot hier dinsdag 9/1/2018	31
Beperkt stadium infradiafragmaal	31
<i>Gevorderd stadium</i>	33
Algemeen	33
Overzicht behandeladvies	34
<i>Dient behandeling gestart te worden met escBEACOPP of ABVD (module)</i>	35
Dient behandeling gestuurd te worden op een interim FDG-PET (module)	35
<i>Behandeling patiënten >60 jaar</i>	45
<i>Behandeling refractair of recidief Hodgkin lymfoom</i>	52
Inleiding	52
Diagnostiek	53
Prognose	53
Keuze tweedelijns behandeling	54
Respons op tweedelijns chemotherapie	55
Consolidatie na autologe stamceltransplantatie	55
Recidief na autologe stamceltransplantatie	56
Allogene stamceltransplantatie	56
Follow-up	61

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

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 [18F] fluorodeoxyglucose-positron-emissie-tomografie-scan (FDG-PET) heeft
6 daarbij een belangrijke rol. De komst van de FDG-PET/CT scan heeft het mogelijk gemaakt dat al in
7 een vroeg stadium tijdens de behandeling (interim FDG-PET) onderscheid gemaakt kan worden
8 tussen responsieve en minder responsieve ziekte. 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) is van haematoloog, radiotherapeut, nucleair
12 geneeskundige met radiologische expertise en/of een radioloog met nucleair geneeskundige
13 expertise en kennis van de Lugano classificatie en een patholoog met hematologische expertise. Een
14 breed gedragen richtlijn is hiervoor noodzakelijk.

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

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

21 Doel en doelgroep

22 *Doel*

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

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

37 **Doelgroep**

38 Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en
39 begeleiding van patiënten met een HL, zoals internist-hematologen, internist-oncologen,
40 radiotherapeuten, nucleair-geneeskundigen, radiologen, (hemato-) pathologen
41 en algemeen internisten, chirurgen, verpleegkundigen, IKNL-consulenten etc.
42

43 **Kwaliteitsindicatoren Hodgkin lymfoom 2018**

44 Kwaliteitsindicatoren:

- 45 1) De eerste lijns behandeling van het Hodgkin lymfoom bij patiënten <60 jaar wordt
46 geëvalueerd door middel van- en gestuurd op een interim FDG-PET scan
47 2) Adequate consultatie over- en zo mogelijk maatregelen ter preservatie van fertiliteit hebben
48 plaatsgevonden alvorens de behandeling is gestart.
49 3) De diagnostiek, stadiering (beeldvorming) en het therapie plan zijn besproken en vastgesteld
50 in een formeel MDO waarin minimaal aanwezig tijdens de bespreking:
51 Hematoloog/Oncoloog; Radiotherapeut, patholoog met hematologische expertise, Nucleair
52 geneeskundige met radiologische expertise en/of radioloog met nucleair geneeskundige
53 expertise en bekend met de Lugano classificatie,
54

55

56

Diagnostiek

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

64 De werkgroep is van mening dat er een essentiële rol bestaat voor het multidisciplinaire overleg
65 (MDO). De werkgroep beveelt aan om de initiële diagnostiek inclusief de beeldvorming te bespreken-
66 en het therapie plan te formuleren in een MDO, waarbij minimaal aanwezig tijdens de bespreking:
67 hematoloog/oncoloog, radiotherapeut, patholoog met hematologische expertise, nucleair
68 geneeskundige met radiologische expertise en/of radioloog met nucleair geneeskundige expertise
69 en met kennis van de Lugano classificatie.

70 Wanneer sprake is van een beperkt stadium en een in-opzet curatieve combinatie van chemo- en
71 radiotherapie (CMT) is overwogen, is patiënt gezien door de radiotherapeut ter beoordeling van de
72 radiotherapeutische mogelijkheden en het vastleggen van de initieel aangedane lokalisaties in
73 radiotherapie positie (d.m.v. een voorbereidings CT-scan) alvorens is gestart met de initiële
74 chemotherapie.

75 De uitkomst van de interim FDG-PET/CT-scan en het daaruit volgende therapieplan is opnieuw
76 besproken in een MDO waarin minimaal aanwezig tijdens de bespreking: Hematoloog/Oncoloog;
77 Radiotherapeut (indien van toepassing), nucleair geneeskundige met radiologische expertise en/of
78 radioloog met nucleair geneeskundige expertise en kennis van de Lugano classificatie.

79

80

81 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 Op indicatie: Longfunctieonderzoek met diffusiecapaciteit (bleomycine) Op indicatie: echocardiogram of MUGA-scan (anthracyclines)
Beeldvorming	Bij diagnose: <ul style="list-style-type: none"> - FDG-PET met een CT-scan met contrast van hals, thorax en abdomen (bij voorkeur in radiotherapie positie) - Optioneel: staande 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/CT (= FDG-PET met low-dose CT-scan)

	<p>Einde behandeling beperkt stadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FDG-PET/CT met low-dose CT scan indien interim FDG-PET/CT positief of onduidelijk - Gezien de zeer goede progressive vrij overleving is einde therapie beeldvorming bij patienten die interim FDG-PET/CT negatief waren niet bijdragend <p>Einde behandeling gevorderd stadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FDG-PET/CT met low-dose CT scan onafhankelijk van het interim FDG-PET/CT resultaat
--	---

82 B-symptomen: koorts, nachtzweeten en gewichtsverlies >10% van het lichaamsgewicht in de
83 voorgaande 6 maanden

84

85 Referenties

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

97

98 **Primaire diagnose: Histologie (module)**

99 *Uitgangsvraag:*

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

101 *Aanbeveling(en):*

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

111 **Onderbouwing**

112 **Inleiding:**

113 Hoewel lymfoomcellen kunnen worden aangetoond in cytologische puncties, en bepaalde
114 eigenschappen m.b.v. flowcytometrie bevestigd kunnen worden, is histologie van essentieel belang
115 voor het stellen van een complete classificerende diagnose. Vanwege logistieke redenen en kans op
116 per- en postoperatieve complicaties, is er soms aarzeling bij het verrichten van een
117 lymfeklierextirpatie of incisiebiopt en rijst vaak de vraag of alleen een punctie of naaldbiopt niet
118 volstaat.

119 **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>)

120

121 **SORT Grading:**

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

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

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

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

130 **Samenvatting literatuur:**

131 **Resultaten**

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

142 **Referenties**

- 143 • Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, Engert A, Ladetto
144 M; ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for
145 diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 May 23.

- 146 • Florentine BD, Staymates B, Rabadi M et al. The reality of fine-needle aspiration biopsy as the
147 initial diagnostic procedure for palpable masses: a 4-year experience of 730 patients from a
148 community hospital-based outpatient aspiration biopsy clinic. *Cancer* 2006; 107: 406-416.
- 149 • Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C et al. Systematic review of the effectiveness of fine-
150 needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Arch Pathol Lab*
151 *Med* 2015; 139: 245-251.
- 152 • Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in
153 lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3046-3052.
- 154 • Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ et al. Hodgkin Lymphoma Version 1.2017, NCCN Clinical Practice
155 Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15: 608-638.
- 156 • McNamara C, Davies J, Dyer M et al. Guidelines on the investigation and management of
157 follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2011; 156: 446-467.
- 158 • Saika UN, Dey P, Saika B et al. Fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of follicular
159 lymphoma: cytomorphologic and immunohistochemical analysis. *Diagn Cytopathol* 2002;
160 26: 251-256.
- 161 • Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of
162 Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edn. Geneva. World Health
163 Organisation, IARC Press, Lyon 2017.

164

165 *Bewijskracht van de literatuur*

166 Level 3; consistent

167 ***Zoeken en selecteren:***

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

171 *Evidence:*

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

173 **Overwegingen:**

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

180

181 De werkgroep is, conform de aanbevelingen in internationale richtlijnen, van mening dat aangezien
182 dikke naaldbiopten dikwijls tot onnodige vertraging in het diagnostisch proces (en tot extra ingrepen)
183 leiden, de stap van het naaldbiopt moet worden overgeslagen en in alle gevallen te streven naar een
184 lymfklierexcisie of ruim incisiebiopt. Een initieel naaldbiopt of cytologische punctie is aangewezen
185 wanneer differentiaal diagnostisch hoge verdenking bestaat op een niet-hematologische maligniteit

186 (metastase carcinoom, melanoom) en een excisiebiopt een eventueel curatief chirurgisch ingrijpen
187 zou kunnen compromitteren.

188 **Morfologie en immuunhistochemie**

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

205 **Referenties**

- 206 • [Swerdlow SH](#), Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of
207 Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edn. Geneva. World Health
208 Organisation, IARC Press, Lyon 2017.

209
210

211 **Uitgangsvraag Beenmergbipt (MODULE)**

212 ***Uitgangsvraag***

213 Dient bij het stadiëringsonderzoek routinematig een beenmergbipt plaats te vinden?

214 ***Aanbevelingen***

- 215 • Met het gebruik van de FDG-PET/CT scan ter stadiëring is er geen indicatie meer voor
216 beenmergonderzoek ter stadiering van het Hodgkin lymfoom

217

218 ***Onderbouwing***

219 ***Inleiding***

220 Beenmerginfiltratie wordt bij ca. 5% van de patiënten met een Hodgkin lymfoom gevonden.
221 Beenmerginfiltratie is sterk geassocieerd met gevorderd stadium ziekte activiteit, terwijl ruim minder
222 dan 1% van de patiënten met een beperkt stadium meetbare ziekteactiviteit in het beenmerg heeft.
223 Met de introductie van de FDG-PET/CT scan is de waarde van het beenmergbipt verder afgenomen.

224 Observationale studies lieten zien dat een beenmergbipt in de ruime meerderheid van de patiënten
225 geen invloed heeft bij de therapiekeuze.

226 **Conclusies**

SORT Grade	Conclusie
A	Bij stadiering van het Hodgkin lymfoom met behulp van FDG-PET/CT is er geen indicatie meer voor routinematig beenmergonderzoek

227 **SORT Grading:**

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

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

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

232 **Samenvatting literatuur**

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

248

249 **Zoeken en selecteren**

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

253

254 **Overwegingen**

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

260

261 *Referenties*

- 262 • Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Littooi AS, Nievelstein RA.
263 Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in
264 detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow
265 biopsy still necessary? *Ann Oncol.* 2014 May;25(5):921-7.
- 266 • El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ et al. Routine bone marrow biopsy has little or no
267 therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged
268 treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4508.
- 269 • Howell SJ, Grey M, Chang J, Morgenstern GR, Cowan RA, Deakin DP, Radford JA. The value of
270 bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: a review of 955 cases seen
271 in a regional cancer centre. *Br J Haematol.* 2002;119(2):408
- 272 • Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Constantinou N et al. Development and validation of
273 a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma.
274 *Blood.* 2005;105(5):1875

275

276 **Anamnese en lichamelijk onderzoek**

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

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

291

292 **Laboratoriumonderzoek**

293

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

297

298 **Functieonderzoek**

299 Bij toepassing van bleomycine bevattende chemotherapie dient voor start van behandeling
300 longfunctieonderzoek met diffusiecapaciteit gemeten te worden. Dit kan als uitgangssituatie gezien

301 worden om eventuele bleomycine toxiciteit in kaart te brengen of vroegtijdig vast te stellen.
302 Daarnaast wordt een electrocardiogram (ECG) verricht. Op indicatie vindt een bepaling van de
303 ejectionfractie middels daarvoor lokaal gebruikelijke methode met echocardiografie of MUGA-scan
304 plaats.
305

306 **Beeldvorming**

307
308 Bij de initiële evaluatie, stadiering en respons evaluatie van HL is beeldvorming met FDG-PET/CT van
309 cruciaal belang. De aanbevelingen voor stadiering en response evaluatie bij maligne lymfomen,
310 vastgelegd door een internationale werkgroep in de zogenaamde “Lugano Classificatie” zijn daarbij
311 leidend. (Cheson et al. *J Clin Oncol.* 2014, Barrington et al. *J Clin Oncol* 2014). In tabel 2 en tekst
312 wordt onderscheid gemaakt tussen FDG-PET/CT (met lage dosis CT scan) en FDG-PET/CT met
313 aanvullend een hoge dosis CT met contrast (diagnostische CT).
314

315 *Tabel 2. Beeldvorming ter stadiering en responsevaluatie*

Type scan	Uitleg
FDG-PET/CT	De FDG-PET/CTscan bestaat uit een PET gecombineerd met lage dosis CT-scan. De CT wordt verricht voor attenuatie correctie en anatomische correlatie van de FDG-avide bevindingen.
FDG-PET/CT met aanvullend CT met contrast	FDG-PET/CT-scan met lage dosis CT scan wordt gevolgd door een hoge dosis CT-scan met intravenous contrast. De CT-scan is bedoeld voor radiologische interpretatie. Bij vroeg stadium HL dient deze bij voorkeur in radiotherapie positie plaats te vinden (zie tekst).
Plannings CT	Hoge dosis CT-scan met intraveneus contrast in radiotherapie positie bedoeld voor radiotherapeutische planning

316
317

318 **Beeldvorming bij diagnose**

319 Een FDG PET/CT scan aangevuld met hoge dosis CT met contrast is de standaard voor routinematig
320 stadiëring van FDG-avide lymfomen. Hodgkin lymfomen zijn in 97-100% van de patiënten FDG-avide
321 (Weiler-Sagie et al. *JNM* 2010). Een FDG PET/CT scan kan de uitgebreidheid van de ziekte beter
322 vastleggen dan alleen een diagnostische CT en verschaft een betere uitgangssituatie voor evaluatie
323 van response tijdens en na behandeling (Cheson JCO 2014; Barrington JCO 2014). De FDG-PET/CT
324 dient binnen vier weken voor aanvang van de therapie plaats te vinden.
325 Voor toepassing van goede kwaliteit involved node radiotherapie is het van essentieel belang dat er
326 een plannings CT wordt verricht in radiotherapie positie voorafgaand aan het starten van
327 chemotherapie. Deze hoge dosis CT met contrast scan kan in combinatie met de uitgang FDG-
328 PET/CT scan in radiotherapie positie worden verricht.

329 **Interim evaluatie**

330 De behandeling voor zowel beperkt als gevorderd HL wordt gestuurd op basis van een interim FDG-
331 PET/CT na 2 cycli chemotherapie (zie betreffende hoofdstukken voor literatuuronderbouwing). De

332 FDG-PET/CT-scan dient bij voorkeur zo kort mogelijk voor start van de volgende kuur en minimaal 10
333 dagen na de laatste chemokuur verricht te worden.
334 Reconstructie dient plaatst te vinden volgens de EARL reconstructie methode voor visuele
335 interpretatie volgens de Deauville score (zie hiervoor de tekst over acquisitie en
336 reconstructie technieken).

337 **Evaluatie einde behandeling**

338 ***Beperkt stadium***

339
340 Patiënten met een beperkt stadium HL worden in principe behandeld met in-opzet-curatieve
341 gecombineerde chemoradiotherapie (CMT).
342 In geval van een *negatieve* interim FDG-PET/CT scan hoeft, gezien de hoge predictieve waarde voor
343 de progressie vrije overleving van de interim PET scan en het korte tijdsinterval, niet standaard een
344 FDG-PET/CT herhaald te worden aan het einde van de chemotherapie maar kan volstaan worden met
345 de plannings-CT ten behoeve van de radiotherapie. Ook na de radiotherapie wordt herhalen van
346 FDG-PET/CT scan in dat geval niet standaard geadviseerd gezien de beperkte aanvullende waarde.
347 In geval van een *positieve* interim FDG-PET/CT scan dient deze na chemotherapie uiteraard wel
348 herhaald te worden, minimaal 2 weken na de laatste kuur, voorafgaand aan de radiotherapie. Deze
349 FDG-PET/CT scan voorafgaand aan radiotherapie dient zo mogelijk gecombineerd te worden met de
350 planning CT in radiotherapie positie. Indien de FDG-PET/CT scan voor aanvang van de radiotherapie
351 nog positief is dient eindevaluatie door middel van FDG-PET/CT scan plaats te vinden minimaal 3
352 maanden na einde van de radiotherapie. Indien de FDG-PET/CT-scan negatief is voor start van de
353 radiotherapie is herhaling van FDG-PET/CT-scan na radiotherapie niet vereist.
354 Indien het resultaat van de FDG-PET/CT- scan aanleiding geeft tot het overwegen van 2^e lijns salvage
355 chemotherapie is histologische bevestiging van de persisterende/progressieve ziekte vereist (zie ook
356 hoofdstuk recidief refractair).

357

358 ***Gevorderd stadium***

359
360 Bij gevorderd stadium HL dient ongeacht het resultaat van een interim FDG-PET/CT scan *altijd* een
361 eindevaluatie te worden verricht middels FDG-PET/CT scan. Deze dient bij voorkeur 4-6 weken na
362 beëindigen van de laatste chemotherapie cyclus verricht te worden. Indien de interim FDG-PET/CT
363 positief is geweest kan overwogen worden de evaluatie na beëindiging van chemotherapie middels
364 een FDG-PET/CT in radiotherapiepositie te laten plaatsvinden als het waarschijnlijk is dat
365 radiotherapie op de PET positieve restlaesies als aanvullende therapie zal volgen. Indien aanvullend
366 radiotherapie wordt gegeven op de FDG-PET positieve restlaesies, dient 3 maanden na bestraling de
367 FDG-PET/CT scan te worden herhaald.
368 Indien er twijfel is over de metabole response dient de verdachte laesie gebiopteerd te worden of
369 indien niet eenvoudig bereikbaar de FDG-PET/CT scan herhaald te worden na 2 maanden (Cheson et
370 al, JCO. 2014).
371 Indien het resultaat van de FDG-PET/CT scan aanleiding geeft tot het overwegen van 2^e lijns salvage
372 chemotherapie is histologische bevestiging van de persisterende/progressieve ziekte vereist (zie ook
373 hoofdstuk recidief refractair).

374 **Follow-up**

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

377

378 **Beeldvorming bij recidief**

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

385

386 **Beeldvorming bij immunotherapie**

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

393

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

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

398 Omdat verandering in behandeling wordt gebaseerd op bevindingen op de FDG-PET zal een
399 gestandaardiseerde reconstructie techniek, de EANM-richtlijn voor "tumour imaging version 2.0" en
400 het daarmee geassocieerde PET/CT-accreditatie programma EARL, moeten worden gebruikt. Dit is
401 niet alleen van belang voor goede respons evaluatie van een patiënt met dezelfde scanner maar ook
402 om een respons te kunnen bepalen wanneer de scans met verschillende scanners zijn gemaakt
403 (Boellaard EJMIM 2015). Zie hiervoor ook addendum m.b.t. acquisitie en reconstructie technieken.

404

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

408

- 409 Deauville score:
410 Score 1: geen FDG opname
411 Score 2: opname \leq mediastinum
412 Score 3: opname $>$ mediastinum \leq lever
413 Score 4: opname enigszins meer dan de lever
414 Score 5: opname aanmerkelijk meer dan de lever en/of nieuwe laesies
415 Score X: Nieuwe gebieden met verhoogde FDG opname, waarschijnlijk geen HL

416
417

418 Wanneer een standaardtherapie wordt gegeven, vertegenwoordigt de mate van FDG-opname in de
419 oorspronkelijk aangedane gebieden volgens de Deauville score een maat voor de metabole response.
420 Zie hoofdstuk behandeling voor de consequenties van de response classificatie voor de behandeling.

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

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

435 Voor acquisitie en reconstructietechnieken wordt verwezen naar appendix A.

436
437

438 **Referenties:**

- 439 - Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müeller SP, Schwartz
440 LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A,
441 Cheson BD. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus
442 of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin
443 Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3048-58.
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 - Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P et al. No survival benefit associated with routine
451 surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-
452 based observational study. Br J Haematol. 2016 Apr;173(2):236-44

- 453 - Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response
 454 evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(7):1436-1447.
 455 - Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, et al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed:
 456 a study of 766 patients. J Nucl Med. 2010 Jan;51(1):25-30.
 457
 458

459 **Stadierung en risicoclassificatie**

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

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

472
 473 *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 betroukkeneheid
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

474 Toevoegingen:

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

483 Beperkte stadia

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

- 487 • tumorgrootte (bulk)
- 488 • aantal aangedane klierregio's
- 489 • aan- of afwezigheid van B-symptomen
- 490 • extranodale doorgroei
- 491 • leeftijd
- 492 • bezinkingssnelheid.

493
494 De in Europa meest gebruikte risicoclassificaties voor het supradiafragmaal beperkte stadium HL zijn
495 die van de German Hodgkin Study Group (GHSg) en de European Organization for Research and
496 Treatment of Cancer (EORTC). De GHSg classificeert patiënten als early- en intermediate risk; de
497 EORTC als favorable en unfavorable. Verschillen tussen beide risicoclassificaties zitten o.a. in de
498 classificatie van het aantal aangedane klierstations, aanwezigheid van extranodale localisaties en
499 gebruik van de leeftijd (zie tabellen 4 en 5). Ook bestaat er verschil in de definitie van de
500 lymfeklierregio's. Bij de GHSg worden de infraclaviculaire klieren samen met de ipsilaterale
501 supraclaviculaire en cervicale klieren tot één lymfeklierregio gerekend, terwijl de infraclaviculaire
502 klieren bij de EORTC samen met de ipsilaterale axillaire klieren tot één lymfeklierregio worden
503 gerekend (zie figuur 1).

504
505 Hoewel er een grote mate van overlap tussen beide risicoclassificaties bestaat, zijn gepubliceerde
506 resultaten van behandelingen niet separaat te beoordelen van de toegepaste risicoclassificatie voor
507 inclusie in studies. Daarnaast spelen ook de volgende overwegingen een rol bij interpretatie van de
508 prognostische waarde van de verschillende risicoclassificaties

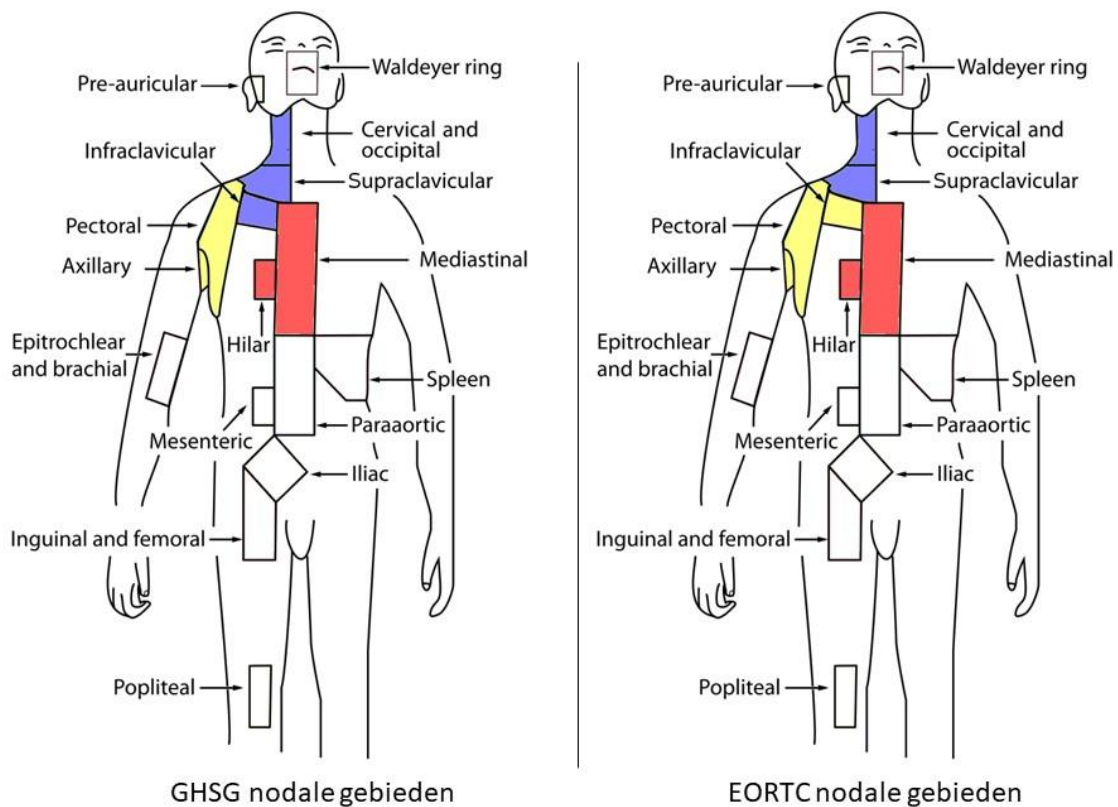
- 509 (1) De voorspellende waarde op progressie vrije overleving (PFS) van de individuele
510 risicofactoren deelsluitmakend van de verschillende risicoclassificaties is niet gelijk. (Klimm
511 et al. *Annals of Oncology* 2013).
- 512 (2) In een multivariate post-hoc analyse van de GHSg HD11 studie bij 1655 patiënten met
513 stadium I/II en aanwezige risicofactoren behandeld met CMT, bleken alléén grote
514 mediastinale massa en verhoogde bezinking significant geassocieerd met PFS. (Van
515 Tresckow, *JCO* 2012)
- 516 (3) De bovengenoemde risicoclassificaties zijn alle ontwikkeld met behulp van
517 behandelresultaten van- en toegepast bij inclusie- en of stratificatie van patiënten in-
518 studies voorafgaande aan de introductie van de FDG-PET/CT scan. Er zijn de werkgroep
519 (nog) geen gepubliceerde resultaten bekend van de voorspellende waarde, of validatie
520 van de risicoclassificaties bij het gebruik van de FDG-PET/CT bij stadiering en de
521 behandeling o.b.v. interim FDG-PET/CT-response meting bij het beperkte stadium HL.
- 522 (4) Een speciale opmerking dient ook nog te worden gemaakt voor de interpretatie van de
523 behandelresultaten bij patiënten met stadium IIB en een grote mediastinale massa en/of
524 extranodale uitbreiding. In de GHSg wordt deze groep beschouwd en behandeld als
525 gevorderd stadium. Ook in de Britse RATHL studie (Johnson et al. *NEJM*, 2016) werden
526 patiënten met stadium II en mediastinale massa > 1/3 thorax diameter beschouwd als

527 gevorderd stadium. Daarentegen is deze groep patiënten in de meest recente interim
 528 PET gestuurde EORTC H10 studie voor stadium I/II behandeld als beperkte stadium met
 529 gecombineerde chemo- en radiotherapie (M.P.E. André, J. Clin. Oncol. 2017; 35:1786-
 530 1794). Het advies van de werkgroep is om patiënten met stadium IIB ziekte en bulky
 531 mediastinale massa te behandelen als advanced stage HL.
 532

533
 534 In de richtlijn worden, waar van toepassing naast de Ann Arbor stadiering de gebruikte
 535 risicoclassificatie en/of risicofactoren van belang voor het behandeladvies expliciet genoemd. Waar
 536 zinvol en relevant wordt de specifieke risicoclassificatie van de geïncludeerde patiënten in de studies
 537 waarop de richtlijn berust in de literatuurbespreking vermeld.
 538

539

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



541
 542 Figuur 1: Lymfeklierregio's conform GHSG en EORTC criteria. Elke kleur correspondeert met 1 nodaal
 543 gebied boven het diafragma. Zie voor uitleg tekst.
 544

545

546 **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

547

548

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

550

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

551

552

553

554 **Gevorderde stadia**

555

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

565

566 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

567

568 *Referenties:*

- 569
- André MPE, Girinsky T, Federico M et al. Early Positron Emission Tomography Response-
570 Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized
571 EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.
 - Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-
572 stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010;363:640-52.
 - Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al: Chemotherapy plus involved-field radiation in early
573 stage Hodgkin's disease. N Engl J Med 2017; 357: 1916-1927.
 - Hasenclever D and Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International
574 Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998 Nov
575 19;339(21):1506-14.
 - Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan
576 in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016 Jun 23;374(25):2419-29.
 - Klimm B, Goergen H, Fuchs M et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage
577 Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. Ann Oncol. 2013
578 Dec;24(12):3070-6.
- 579

- 584
- 585
- 586
- 587
- 588
- 589
- 590
- 591
- 592
- 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.

593 **Fertiliteitspreservatie**

594 **Samenvatting:**

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

604

605 **Achtergrond:**

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

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

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

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

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

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

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

642

643 Referenties:

- 644 • Behringer K, Mueller H, Goergen H et al. Gonadal function and fertility in survivors after
645 Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials.
646 J Clin Oncol. 2013 Jan 10;31(2):231-9.
- 647 • De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, et al: Treatment-related risk factors for premature
648 menopause following Hodgkin lymphoma. Blood 111:101-8, 2008 31.
- 649 • Falorio S, Biasoli I, Luminari S, et al: Risk factors for impaired gonadal function in female
650 Hodgkin lymphoma survivors: final analysis of a retrospective multicenter joint study from
651 Italian and Brazilian Institutions. Hematol Oncol 31:332-8, 2013 32.
- 652 van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, et al: Premature ovarian failure and fertility in long-
653 term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment
654 of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. J
655 Clin Oncol 30:291-9, 2012
- 656 Richtlijn Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker 2016; Richtlijndatabase Federatie
657 Medische Specialisten;
658 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud_bij_vrouwen_met_kanker

659

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/CT scan
691 na 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

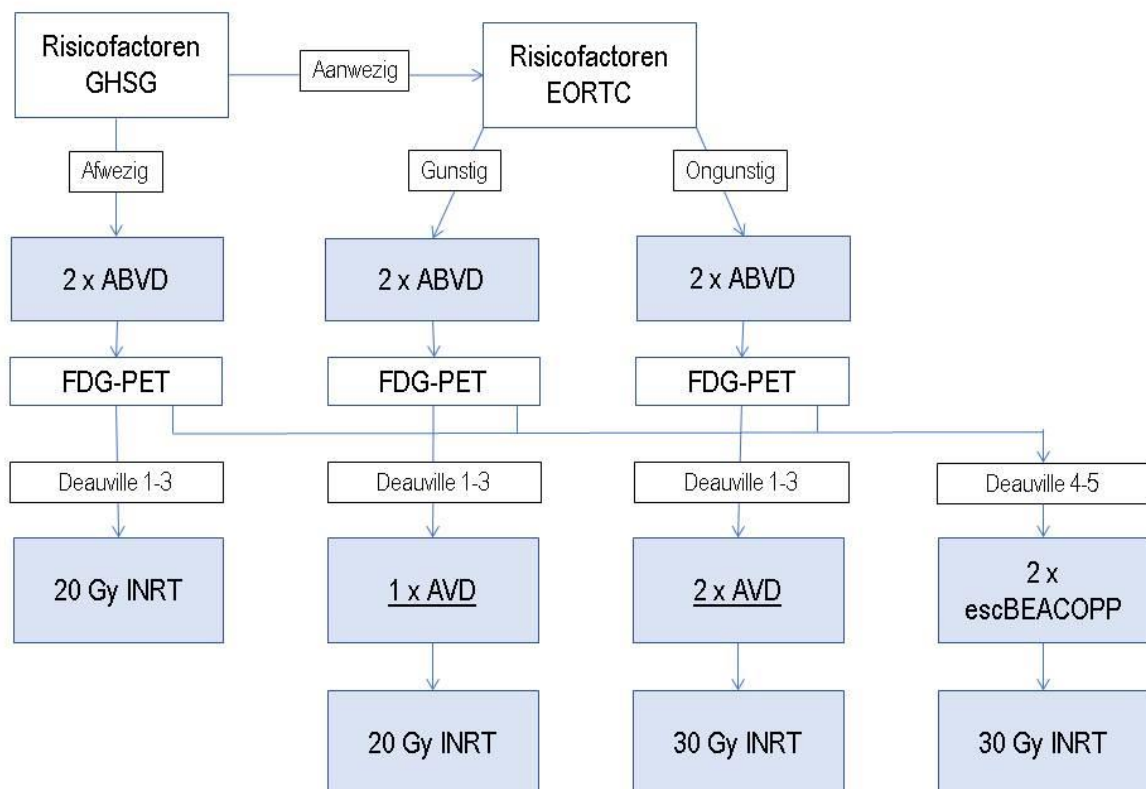
695 Weglaten van radiotherapie en verdere behandeling met ABVD tot een totaal van 4-6 ABVD kuren in
 696 geval van een negatieve interim FDG-PET/CT gaat gepaard met een lagere progressie vrije overleving,
 697 m.n. in de EORTC favorable subgroep. Dit wordt derhalve door de werkgroep niet standaard
 698 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*). Bij op voorhand weglaten van
 701 radiotherapie vormt behandeling conform gevorderd stadium met start van ABVD een goed
 702 alternatief. Wel adviseert de werkgroep om bij interim-PET negatieve patiënten de bleomycine weg
 703 te laten na 2 cycli ABVD om verdere pulmonale toxiciteit te minimaliseren. Dit advies is gebaseerd op
 704 extrapolatie van de HD13 studie waarbij bij patiënten met beperkt stadium zonder risicofactoren
 705 slechts een 4% daling in PFS werd gezien als de bleomycine vanaf de start werd weggelaten enerzijds
 706 en de RATHL studie die weglaten van bleomycine heeft onderzocht na 2 kuren ABVD bij het
 707 gevorderd stadium (Behringer et al. Lancet, 2015; Johnson et al. NEJM, 2015).

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

709 **Overzicht behandeladvies beperkt stadium HL**

710 Figuur 2. Behandeladvies beperkt stadium Hodgkin lymfoom <60 jaar

Beperkt stadium Hodgkin lymfoom <60 jaar



711

712

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

714

715 ***Uitgangsvraag***

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

718 ***Aanbevelingen***

- 719
- Een beperkt stadium Hodgkin lymfoom wordt gestuurd op basis van het resultaat van de
720 interim FDG-PET/CT scan na 2 ABVD kuren
 - Aanpassing van de behandeling op basis van de interim FDG-PET/CT wordt als volgt
721 geadviseerd:
722
 - Bij **negatieve** interim FDG-PET/CT (Deauville 1-3) is de vervolgbehandeling
723 afhankelijk van de af- of aanwezigheid van risicofactoren *bij aanvang* van de
724 behandeling, in onderstaande rangorde:
725
 - géén GHSR risicofactoren: 20 Gy INRT
 - 726 ▪ EORTC favorable: 1x AVD + 20 Gy INRT
 - 727 ▪ EORTC unfavorable: 2x AVD + 30 Gy INRT
 - Bij **positieve** interim FDG-PET/CT (Deauville 4-5) is de vervolgbehandeling 2x
728 escBEACOPP + 30 Gy INRT
 - Weglaten van radiotherapie op basis van een negatieve interim-PET wordt niet geadviseerd,
729 maar kan overwogen worden op basis van een individuele afweging tussen late toxiciteit
730 door radiotherapie versus mogelijk verlies van progressie vrije overleving. In geval van
731 weglaten van radiotherapie vormt behandeling conform gevorderd stadium een goed
732 alternatief.
733
734
735

736 ***Onderbouwing***

737 ***Inleiding***

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

742 ***Conclusies***

SORT Grade	Conclusie
A	Patiënten met een beperkt stadium Hodgkin lymfoom en een <i>positieve</i> interim FDG-PET/CT 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/CT 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

743 **SORT Grading:**

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

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

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

748 **Samenvatting literatuur**

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

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

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

782
783 Een derde en vierde grote studie waarbij weglaten van radiotherapie wordt onderzocht zijn de GHSG
784 HD16 en HD17. De HD16 studie is recent gepresenteerd en laat een vergelijkbaar resultaat zien als de
785 H10 en RAPID studie. Meer data zal bij een update van de richtlijn verwerkt worden nadat de paper
786 gepubliceerd zal zijn. Resultaten van de HD17 zijn momenteel nog niet beschikbaar.

787 **Zoeken en selecteren**

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

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

791 (I) Aanpassen behandeling op basis van een interim FDG-PET/CT scan

792 (C) Niet aanpassen behandeling op basis van een interim FDG-PET/CT scan

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

794

795 **Zoeken en selecteren (methode)**

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

800

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)

801

802

803 **Overwegingen**

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

815

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

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

826 Bij een *negatieve* interim FDG-PET/CT scan na 2 cycli ABVD is de werkgroep van mening dat de
827 bleomycine kan worden weggelaten. Formeel is bij deze patiëntengroep niet aangetoond dat
828 weglaten van de bleomycine eenzelfde PFS oplevert, maar de werkgroep is van mening dat dit kan
829 worden geëxtrapoleerd uit de resultaten van de RATHL studie (Johnson et al. NEJM 2015) bij
830 gevorderd stadium HL (zie ook verder bij gevorderd stadium). Bovendien heeft de GHSG HD13 studie
831 (Behringer et al. Lancet 2015) aangetoond dat bij patiënten met beperkt stadium favorable HL
832 behandeld met 2 ABVD gevolgd door radiotherapie, het geheel weglaten van bleomycine “slechts”
833 3.9% verlies van PFS geeft. Het verlies van PFS wanneer de bleomycine pas na 2 ABVD en een
834 negatieve interim FDG-PET/CT wordt weggelaten zal hoogstwaarschijnlijk minder zijn dan deze 3.9%.
835 Bovendien wordt de toxiciteit van bleomycine met name vanaf de 3^e kuur gezien. Bij pulmonale
836 klachten wijzend op mogelijke bleomycine toxiciteit dient de bleomycine uiteraard altijd
837 laagdrempelig gestaakt te worden.
838

839 *Referenties*

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

864 HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. Journal of clinical oncology : official journal of the
865 American Society of Clinical Oncology. 2017;Jco2016709410.
866

867 **Op voorhand weglaten van radiotherapie**

868 De mate waarin radiatie-gerelateerde late effecten optreden hangt af van verschillende
869 behandelingsfactoren zoals totale bestralingsdosis, fractiegrootte, bestraald volume en wel/geen
870 combinatie met chemotherapie. Ook patiëntgebonden factoren zoals leeftijd ten tijde van de
871 behandeling en erfelijke eigenschappen kunnen van invloed zijn (ref Hodgson 2011, module
872 radiotherapie). Indien radiotherapie kan leiden tot een grote kans op (late) toxiciteit, die gepaard
873 gaan met ernstige blijvende morbiditeit of zelfs mortaliteit, is radiotherapie op voorhand
874 onwenselijk. Hierbij gaat het met name om radiatiepneumonitis, cardiale toxiciteit,
875 mammacarcinoom, infertiliteit en een blijvend droge mond (zie voor gedetailleerde informatie
876 module radiotherapie).

877 Als alternatief vormt behandeling conform gevorderd stadium met start van ABVD een goed
878 alternatief. De RATHL studie waarin ca. 40% patiënten met stadium II ziekte waren geïncludeerd liet
879 een uitstekende progressie vrije overleving zien van ca. 90% bij patiënten met stadium II ziekte.

880

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

- 882 1. Bij een vrouwelijke patiënt met een beperkt stadium HL, jonger dan 35 jaar, bij wie mediastinum
883 en beide oksels zijn aangedaan en behandeling met uitsluitend chemotherapie (eventueel met
884 radiotherapie op restafwijkingen) goed mogelijk is, is behandeling met beperkte chemotherapie
885 en radiotherapie volgens het INRT/ISRT op voorhand onwenselijk.
 - 886 2. Indien het inschatten van risico's op bijwerkingen van bestraling niet goed mogelijk is o.b.v.
887 uitsluitend klinische criteria, wordt voorafgaand aan het vaststellen van een behandelplan een
888 radiotherapie proefplanning geadviseerd. Het gaat hier om bijvoorbeeld patiënten met:
 - 889 a. Bulky mediastinale ziekte m.n. indien er sprake is van ingroei in de thoraxwand en/of
890 uitgebreide pre-cardiale/para-cardiale ziekte.
 - 891 b. Klierpathologie mediastinum + 1 oksel bij vrouwelijke patiënten met een beperkt
892 stadium HL, jonger dan 35 jaar.
 - 893 c. Zeer proximaal oplopende halsklier-pathologie aan beide zijden.
- 894 O.b.v. de proefplanning kan de radiotherapeut een inschatting maken van risico's op toxiciteit.
895 De criteria die hierbij gehanteerd worden zijn beschreven in de module radiotherapie.

896 **Beperkt stadium infradiafragmaal**

897 **Aanbeveling:**

- 898 - Patiënten met beperkt stadium infradiafragmaal HL dienen te worden ingedeeld en
899 behandeld conform patiënten met supra diafragmaal Hodgkin lymfoom, inclusief interim
900 FDG-PET/CT sturing

901

902 **Overwegingen**

903 De behandeling van stadium I en II HL is gebaseerd op de resultaten van gerandomiseerde studies bij
904 patiënten met supra-diafragmaal gelegen lokalisaties (zie hierboven). Gezien de zeldzame
905 presentatie van beperkte infra-diafragmaal gelokaliseerde ziekte en ter verkrijging van een zo

906 homogeen mogelijke studie-populatie werden patiënten met een infra-diafragmaal stadium I of II HL
907 voor de meeste gerandomiseerde studies uitgesloten.
908 Stadium I en II infra-diafragmaal HL is relatief zeldzaam en betreft ongeveer 10% van de patiënten
909 met een stadium I-II HL. In vergelijking met patiënten met supra-diafragmaal gelegen ziekte
910 presenteren deze patiënten zich vaker op oudere leeftijd, met B-symptomen en minder vaak met een
911 nodulair scleroserend subtype. Tevens zijn vaker meer lymfklier-regio's aangedaan dan bij supra-
912 diafragmale presentatie en betreft het vaker mannen.
913 De vraag is of patiënten met stadium I en II infra-diafragmaal HL op grond van deze verschillen een
914 andere behandeling behoeven dan patiënten die zich presenteren met een beperkt stadium supra-
915 diafragmaal gelokaliseerd HL. Daartoe hebben de German Hodgkin Study Group (Darabi et al. 2005;
916 Sasse et al. 2018) en de Hellenic Cooperative Lymphoma Group (Vassilakopoulos et al. 2006) de
917 risico-factoren en behandelresultaten van supra- en infra-diafragmaal gelocaliseerd stadium I en II HL
918 retrospectief onderzocht. Uit de data van de GHSG komt naar voren dat patiënten met infra-
919 diafragmaal gelokaliseerde ziekte, behorend tot de 'unfavorable' subgroep, vaker recidiveerden dan
920 wel resistente ziekte hadden. Echter, wanneer gecorrigeerd werd voor leeftijd, geslacht, histologie,
921 stadium, B-symptomen en aantal aangedane lymfklierregio's, verdween dit verschil. De Griekse
922 onderzoekers komen tot dezelfde conclusie: de slechtere behandelresultaten bij patiënten met infra-
923 diafragmaal HL worden veroorzaakt door de aanwezigheid van een slechter risico-profiel bij deze
924 patiëntengroep en niet door het feit dat het infra-diafragmale ziekte betreft.
925

926 **Referenties:**

- 927 • Darabi K, Sieber M, Chaitowitz M, et al. Infradiaphragmatic versus supradiaphragmatic Hodgkin
928 Lymphoma: a retrospective review of 1114 patients.. *Leukemia & Lymphoma*, 2005; 46 (12):
929 1715 – 1720.
- 930 • Hull MC, Mendenhall NP, Colgan ME. Subdiaphragmatic Hodgkin's disease: the University of
931 Florida experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:161–166.
- 932 • Sasse S, Goergen H, Plütschow A, et al. Outcome of patients with early-stage infradiaphragmatic
933 Hodgkin lymphoma: A comprehensive analysis from the GHSG. *J Clin Oncol* 2018; 36(25) :2603-
934 2611.
- 935 • Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, et al. Pure infradiaphragmatic Hodgkin's
936 lymphoma. Clinical features, prognostic factors and comparison with supradiaphragmatic
937 disease. *Haematologica*, 2006; 91: 32 – 39.

938

939

940

941 **Gevorderd stadium**

942 **Algemeen**

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

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

956 Er zijn geen gerandomiseerde studies die interim FDG-PET/CT-gestuurde escBEACOPP met FDG-
957 PET/CT-gestuurde ABVD rechtstreeks vergelijken. Deze keuze dient te worden gemaakt op basis van
958 ziekte- en patiëntkarakteristieken in overleg met de patient na adequate voorlichting over voor- en
959 nadelen. Zie voor overwegingen ook de betreffende uitgangsvragen. Voordelen van starten met
960 escBEACOPP zijn een hogere Progressie Vrije Overleving (PFS) en ook - zij het in mindere mate –
961 hogere Overall Survival (OS) en een kortere behandelperiode. Voorwaarde voor behandeling met
962 escBEACOPP zijn leeftijd onder de 60 jaar, ECOG performance van <3 bij leeftijd boven de 40 jaar,
963 afwezigheid van belangrijke comorbiditeit en ervaring van het behandelend centrum met
964 escBEACOPP. Overwegingen ten faveure van ABVD zijn de verminderde kans op acute en late
965 toxiciteit en veelal het behoud van fertiliteit (Behringer et al. JCO 2013).

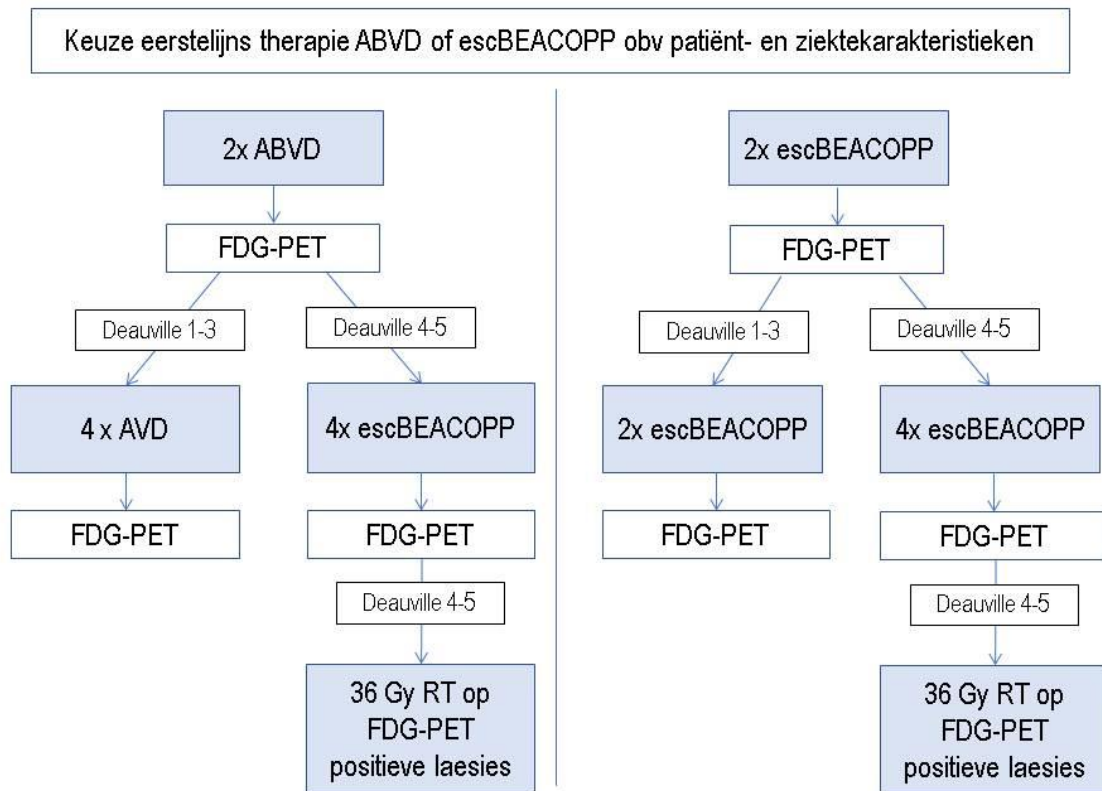
966 De werkgroep adviseert om **voor** start van behandeling (zowel met escBEACOPP als ABVD)
967 kinderwens te bespreken en eventuele fertiliteit preservingende maatregelen te organiseren (zie
968 kopje fertiliteit). Uitstel van de behandeling voor cryopreservatie **tijdens** de behandeling is niet
969 mogelijk.

970

971 **Overzicht behandeladvies**

972 Figuur 3. Behandeladvies gevorderd stadium Hodgkin lymfoom <60 jaar

Gevorderd stadium Hodgkin lymfoom <60 jaar



973

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

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

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

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

990 **Dient behandeling van gevorderd stadium HL gestuurd te worden**
991 **door het resultaat van een interim FDG-PET/CT (module)**

992 ***Uitgangsvraag:***

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

995 ***Aanbeveling(en):***

- 996 • Eerstelijns behandeling van gevorderd stadium HL wordt gestuurd op basis van een interim
997 FDG-PET/CT scan na 2 cycli chemotherapie:
- 998 ○ In geval van behandeling met escBEACOPP wordt bij een negatieve interim PET scan
999 (Deauville 1-3) aanvullend nog 2 kuren escBEACOPP geadviseerd en in geval van een
1000 positieve interim PET scan (Deauville >3) in afwezigheid van tumorprogressie
1001 aanvullend nog 4 kuren escBEACOPP.
 - 1002 ○ In geval van behandeling met ABVD wordt bij een negatieve interim PET scan (DS 1-
1003 3) geadviseerd aanvullend nog 4 kuren AVD (zonder bleomycine) en in geval van een
1004 positieve interim PET scan (DS >3) aanvullend nog 4 kuren escBEACOPP te geven.
1005

1006 ***Onderbouwing***

1007 ***Inleiding:***

1008 Het resultaat van een interim FDG-PET/CT scan is een sterke voorspeller van de uitkomst na
1009 behandeling met chemotherapie. Interim PET gestuurde behandeling is inmiddels ook bij gevorderd
1010 stadium HL in een aantal klinische studies onderzocht. Het doel van deze studies was verbetering van
1011 de uitkomst in geval van positieve interim PET door escalatie van behandeling en/ of verminderen
1012 van toxiciteit door vermindering van chemotherapie in geval van negatieve interim PET.

1013

1014 ***Conclusie(s):***

SORT Grade	Conclusie
A	Sturen van eerste lijns behandeling voor gevorderd HL op basis van een interim FDG-PET/CT 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 additioneel 4 kuren ABVD
A	Bij start met escBEACOPP en een negatieve interim FDG-PET/CT na 2 kuren, zijn additioneel 2 kuren escBEACOPP non-inferieur aan additioneel 4 kuren escBEACOPP
A	Bij start met ABVD en een positieve interim FDG-PET/CT geeft escalatie naar escBEACOPP een verbeterde progressie vrije overleving ten opzicht van historische controles behandeld zonder escalatie

1015

1016 **Samenvatting literatuur:**

1017 Recent zijn de resultaten bekend geworden van grote studies waarbij de behandeling van gevorderd
1018 HL gestuurd werd op de uitkomst van de FDG-PET/CT scan na 2 cycli chemotherapie (SWOG, RATHL,
1019 HD18 GITIL/FIL) (Press et al, 2016; Johnson et al, 2016; Borchmann et al, 2017; Gallamini et al, 2017).

1020 *Initieel escBEACOPP gebaseerde, interim FDG-PET/CT gestuurde behandeling*

1021 EscBEACOPP gebaseerde FDG-PET gestuurde de-escalatie behandeling is in een gerandomiseerde
1022 opzet onderzocht door de GHSG in de HD18 studie (Borchman et al, 2017). In deze studie werden
1023 2101 patiënten met gevorderd stadium HL (stadium III/ IV, stadium IIB met bulky disease of
1024 extranodale betrokkenheid) behandeld met 2 cycli escBEACOPP, waarna een interim FDG-PET/CT
1025 scan werd verricht. Patiënten met een negatieve interim FDG-PET/CT scan werden gerandomiseerd
1026 tussen de standaard behandeling met 4 of 6 aanvullende cycli (in totaal 6 of 8 cycli) escBEACOPP
1027 versus een experimentele behandeling bestaande uit 2 aanvullende cycli (totaal 4 cycli) escBEACOPP.
1028 Het aantonen van non-inferioriteit van de-escalatie bij een negatieve interim FDG-PET/CT scan was
1029 het primaire doel van de studie. De standaard arm met totaal 8 cycli werd voortijdig geconverteerd
1030 naar 6 cycli, nadat uit de analyse van de (niet interim FDG-PET gestuurde) GHLSG HD15 studie bij
1031 gevorderd stadium HL de superioriteit van totaal 6 escBEACOPP t.o.v. totaal 8 escBEACOPP duidelijk
1032 was geworden (Engert Lancet 2012). Bij circa 50% van de patiënten in de HD18 studie was de interim
1033 FDG-PET scan na 2 escBEACOPP negatief (in deze studie globaal overeenkomend met Deauville score
1034 1-2). Er werd geen verschil aangetoond in 5 jaars PFS en OS tussen de experimentele en de
1035 standaard arm (PFS 95% vs 92% en OS 99% vs 96%) waarmee non-inferioriteit werd bewezen.
1036 Derhalve kan worden geconcludeerd dat na het bereiken van een *negatieve* interim FDG-PET na 2
1037 cycli escBEACOPP nog 2 aanvullende cycli escBEACOPP volstaan.

1038 Bij patiënten met een *positieve* interim PET-scan (Deauville >2 in deze studie) werd doorgegaan met
1039 de standaard behandeling, i.e. tot in totaal 6 of 8 kuren escBEACOPP. De 3 jaars PFS en OS was in
1040 deze groep 96% en 99% voor interim PET Deauville score 3 en 88% en 96% voor iPET Deauville score
1041 4. (Appendix online Borchmann P et al, Lancet 2017)

1042 *Initieel ABVD gebaseerde, interim FDG-PET gestuurde behandeling*

1043 In de gerandomiseerde RATHL studie (Johnson, 2016) werd onderzocht of na 2 kuren ABVD in geval
1044 van een *negatieve* interim FDG-PET de bleomycine veilig kon worden weggelaten in de daarop
1045 volgende 4 cycli door randomisatie tussen additioneel 4 ABVD vs 4 AVD kuren. In een recente update
1046 werd het primaire eindpunt van non-inferioriteit van AVD ten opzichte van ABVD bereikt (5 jaars PFS
1047 81% , OS 95% voor AVD en PFS 83% , OS 95% voor ABVD (Trotman et al, 2017). Bij patiënten met een
1048 *positieve* iPET (Deauville 4 of 5) werd de behandeling geëscaleerd naar (esc)BEACOPP met in het
1049 algemeen nog 4 kuren. Hiermee werd in deze iPET positieve groep een 5 jaars PFS van 66% en OS van
1050 85% bereikt. Dit resultaat is beter dan dat van historische controles, waarbij een PFS van 20% tot 44%
1051 beschreven wordt (Oki et al. Br J Haematol 2014), echter vooralsnog minder goed dan het resultaat
1052 in de interim PET positieve Deauville >3 subgroep upfront behandeld met escBEACOPP in de HD18
1053 studie (3 jaar PFS 88%; OS 96%)(Appendix online Borchman Lancet 2017).

1054 Escalatie naar escBEACOPP op basis van een positieve iPET na 2 kuren ABVD is ook -eveneens in een
1055 niet gerandomiseerde opzet- onderzocht bij gevorderd HL in een Noord-Amerikaanse- (US
1056 intergroep) en Italiaanse studie (GITL study) (Press OW et al, J Clin Oncol 2016; Gallamini et al,
1057 2017.) In de interim PET positieve groep werd na escalatie een 2 jaars PFS van 64% in de
1058 Amerikaanse studie en een 4 jaars PFS van 69% in de Italiaanse studie bereikt.

1059 **Zoeken en selecteren:**

1060 Vanwege het geringe aantal studies met betrekking tot interim PET gestuurde behandeling werd
1061 geen verdere systematische search verricht.

1062 **Evidence:**

1063 Geen evidence tabellen, omdat er geen systematische search werd verricht

1064

1065 **Referenties:**

- 1066 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al, Lohri A, Greil R, Eichenauer, Zijlstra J, et al. PET-
1067 guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results
1068 of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study
1069 Group. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2790-2802.
- 1070 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. escBEACOPP with or without Rituximab in interim-
1071 PET-positive advanced-stage Hodgkin lymphoma: updated results of the international,
1072 randomized phase 3 GHSB HD18 trial. Hematological Oncology, 35(S2): 65, a53.
- 1073 • Gallamini A, Rossi A, Patti K, et al. et al. Early chemotherapy intensification with escalated
1074 BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim PET-CT after 2 ABVD
1075 cycles : long-term result of the GITIL/FIL HD 0607 trial. EHA - 2017, abstract S413.
- 1076 • Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment Guided by interim PET-CT scan
1077 in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2016;23:2419-29.
- 1078 • Oki Y, Chuang H, Chasen B, et al. Br J Haematol. The prognostic value of interim positron
1079 emission tomography scan in patients with classical Hodgkin Lymphoma. Br J Haematol
1080 2014 ;165 :112-116.
- 1081 • Press OW, Li H, Schoder H, et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III
1082 to IV Hodgkin Lymphoma using early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission
1083 Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. J Clin Oncol 2016;10:2020-7.
- 1084 • Trotman, J., Fosså, A., Federico, M., Stevens, L., Kirkwood, A., Clifton-Hadley, L., Patrick, P.,
1085 Berkahn, L., D'Amore, F., Enblad, G., Luminari, S., Radford, J., Barrington, S. F., and Johnson,
1086 P. (2017). Respons-adjusted therapy for advanced Hodgkin lymphoma (RATHL) trial: longer
1087 follow up confirms efficacy of de-escalation after a negative interim PET scan. Hematological
1088 Oncology, 35(S2): 65–67.

1089

1090 **Overwegingen**

1091

1092 Op basis van bovenstaande studies is de werkgroep van mening dat de standaard behandeling van
1093 gevorderd HL gestuurd moet worden op het resultaat van de iPET na 2 kuren.

1094

1095 Twee grote gerandomiseerde studies (1 ABVD gebaseerd en 1 escBEACOPP gebaseerd) laten zien dat
1096 **de-escalatie** van therapie bij interim PET negatieve patiënten non-inferieur is aan de meer intensieve
1097 standaard behandelarm. In de ABVD gestuurde RATHL trial (Johnson et al. NEJM 2015) werd
1098 bewezen dat het weglaten van de bleomycine na 2 kuren ABVD niet ten koste gaat van 5 jaars PFS
1099 (82% in beide armen). De winst van de-escalatie is hier de verminderde kans op pulmonale toxiciteit.

1100

1101 In de HD18 trial liet de-escalatie in geval van een negatieve interim PET na 2 kuren escBEACOPP tot in
1102 totaal 4 kuren escBEACOPP een behoud van PFS overleving zien ten opzichte van de standaard totaal
1103 6 kuren (3 jaars PFS voor 4 kuren 95% en voor 6 kuren 92%, resp). Daarbij was de 3 jaars OS 99% voor
1104 4 escBEACOPP en 96% voor 6 escBEACOPP. Aannemelijk is dat deze de-escalatie ook gepaard zal
1105 gaan met verminderde lange termijn toxiciteit. Onduidelijk is nog wat het effect van 4 kuren op de
1106 fertilititeit is. Bij de interpretatie van de FDG-PET scan is bij deze studie gebruik gemaakt van de oude
1107 Juweid criteria, waarbij de mediastinale 'bloodpool' als referentie werd genomen. Grofweg komt dit
1108 overeen met een Deauville score 1 en 2. Herbeoordeling van de interim PET volgens de Deauville
1109 score laat zien dat binnen de interim PET positieve groep behandeld met 6 escBEACOPP, de
1110 patiënten met Deauville score van 3 in deze studie een betere PFS overleving hebben dan patiënten
1111 met Deauville score 4 of 5, vergelijkbaar met de PFS van patiënten met score 1 en 2 in de PET
1112 negatieve groep behandeld met 4 escBEACOPP. Hiermee is uiteraard niet bewezen dat de PFS van
1113 patiënten met iPET Deauville score 3 behandeld met 6 escBEACOPP gelijk is aan de PFS van patiënten
1114 met iPET Deauville 3 behandeld met 4 escBEACOPP. Echter, mede op grond van deze analyse is ook
1115 de GHSG van mening dat een Deauville score van 3 bij interim PET als negatief moet worden
1116 beschouwd en dat derhalve ook bij een Deauville score 3 na 2 escBEACOPP kan worden volstaan met
1117 totaal 4 kuren escBEACOPP. (Kobe et al. Blood 2018)

1118
1119 In tegenstelling tot de situatie bij het beperkte stadium HL (EORTC H10 studie) is de superioriteit van
1120 **escalatie** bij een positieve interim PET scan na 2 cycli chemotherapie niet in een gerandomiseerde
1121 opzet met een controle arm onderzocht bij gevorderd stadium HL. De PFS die in een drietal ABVD-
1122 studies bij gevorderd stadium HL werd gezien na escalatie naar escBEACOPP bij een positieve interim
1123 FDG-PET (Johnson 2015, Press 2016, Gallamini 2017) is echter dermate hoger dan de gepubliceerde
1124 PFS resultaten van interim PET positieve patiënten behandeld met ABVD zonder escalatie, dat het
1125 aannemelijk is dat een voldoende groot verschil gevonden zou zijn wanneer deze vraag
1126 gerandomiseerd zou zijn onderzocht. Het is dan ook niet te verwachten dat een dergelijke studie nog
1127 zal plaatsvinden. Extrapolatie van de positieve resultaten van escalatie verkregen bij stadium I/II HL
1128 in de EORTC H10 studie, waarbij escalatie met escBEACOPP wel gerandomiseerd met een controle
1129 arm met ABVD werd vergeleken versterken dit argument.

1130 Wanneer wordt gekozen voor een strategie met initieel ABVD adviseert de werkgroep derhalve in
1131 geval van een positieve iPET na 2 kuren ABVD escalatie van behandeling naar escBEACOPP. Wat
1132 betreft het aantal kuren is met 4 aanvullende kuren (esc)BEACOPP in de studie van Johnson et al. een
1133 vergelijkbare PFS behaald in vergelijking met de studie van Press et al. waarin 6 kuren escBEACOPP
1134 aanvullend gegeven werden. Hoewel de patientengroepen niet geheel vergelijkbaar zijn (de studie
1135 van Johnson bevatte 40% stadium II patiënten met mediastinale bulk) is de werkgroep van mening
1136 dat in geval van escalatie met 4 escBEACOPP kuren kan worden volstaan. Mocht de PET scan na deze
1137 4 kuren nog steeds positief zijn dan is het verwachte voordeel van 2 extra kuren beperkt en kan bij
1138 bewezen ziekteactiviteit beter gekozen worden voor salvage chemotherapie of aanvullende
1139 radiotherapie (indien het aantal PET positieve laesies beperkt is).

1140
1141 Wanneer wordt gekozen voor een strategie met initieel escBEACOPP, laat de GHSG HD18 trial zien
1142 dat met continueren van de behandeling tot in totaal 6 kuren escBEACOPP na een positieve iPET na 2
1143 kuren een uitstekende PFS en OS behaald kan worden. De voorspellende waarde van een positieve
1144 iPET is derhalve bij initiële start met escBEACOPP beperkt en zonder aantoonbare tumorprogressie
1145 zijn er geen argumenten voor verdere escalatie van therapie.

1146

1147 **Dient behandeling van gevorderd stadium HL gestart te worden met**
1148 **escBEACOPP of ABVD (module)**

1149 ***Uitgangsvraag:***

1150 Heeft in de eerstelijns behandeling bij gevorderd stadium HL starten met escBEACOPP of met ABVD
1151 de voorkeur?

1152 ***Aanbeveling(en):***

- 1153 • Een afweging tussen initieel escBEACOPP of initieel ABVD gebaseerde **interim-PET gestuurde**
1154 **behandeling** dient in samenspraak met de patient na goede voorlichting over voor- en
1155 nadelen te worden gemaakt op basis van ziekte karakteristieken, patiënt karakteristieken en
1156 patient voorkeuren
- 1157 • Bij het ontbreken van factoren die een keuze voor escBEACOPP op voorhand minder gewenst
1158 maken (leeftijd, performance score, fertiliteit, patiënt voorkeur), kunnen stadium (III/IV),
1159 tumor bulk (> 7 cm) en hoge IPS score, factoren die gezien de betere kans op tumor controle
1160 pleiten voor therapie met escBEACOPP upfront

1161 ***Overwegingen***

1162 *Zonder* interim PET sturing van de behandeling is de PFS en OS na escBEACOPP beter dan na ABVD. Er
1163 zijn geen rechtstreeks vergelijkende studies tussen initieel ABVD- en initieel escBEACOPP-interim PET
1164 gestuurde behandeling. Voor zover vergelijkbaar lijkt in studies *met* interim PET gestuurde
1165 behandeling de PFS van initiële escBEACOPP behandeling beter dan die van initiële ABVD
1166 behandeling. Dit voordeel van escBEACOPP is in termen van OS kleiner en voor de langere termijn
1167 nog onbekend. EscBEACOPP behandeling gaat gepaard met hogere kans op acute en late toxiciteit
1168 waaronder een hoge kans op infertiliteit. De behandelduur kan ook een overweging zijn in de
1169 therapiekeuze en is bij escBEACOPP met 12-18 weken beduidend korter dan de 20-24 weken bij start
1170 met ABVD. Vanwege de kans op ernstige acute toxiciteit en verhoogde therapie gerelateerde
1171 mortaliteit wordt escBEACOPP therapie afgeraden bij leeftijd >60 jaar, alsmede leeftijd >40 jaar met
1172 een ECOG-performance status van >2 of belangrijke comorbiditeit.

1173 ***Onderbouwing***

1174 ***Inleiding:***

1175 escBEACOPP en ABVD zijn momenteel de meest gebruikte eerstelijns chemotherapie schema's voor
1176 patiënten met een gevorderd stadium HL. Tot voor kort waren 6-8 kuren van beide schema's
1177 gangbaar. Rechtstreekse vergelijking van beide schema's is op beperkte schaal verricht. Er zijn geen
1178 studies waarbij interim PET-gestuurde ABVD rechtstreeks met al dan niet interim PET-gestuurde
1179 escBEACOPP behandeling is vergeleken.

1180 ***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	Bij onderlinge vergelijking van interim FDG-PET/CT gestuurde studies waarbij niet rechtstreeks voor initieel escBEACOPP of ABVD is gerandomiseerd resulteert een start met escBEACOPP in een hogere PFS dan bij een start met ABVD. (Johnson et al, 2016; Press et al, 2016; Borchman et al, 2017, Gallamini et al, 2018)
B	EscBEACOPP behandeling gaat gepaard met grotere kans op acute- en late toxiciteit waaronder hogere kans op infertiliteit ten opzichte van ABVD (Wongso et al, 2013).
C	Op basis van leeftijd, performance status, co-morbiditeit, ziektekenmerken (tumor bulk, IPS en stadium) en patient voorkeuren 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 et al, 2018)
C	Nodale massa >7cm en IPS score >1 zijn factoren die een verhoogde kans geven op interim PET positiviteit bij start van ABVD en kunnen derhalve gezien worden als factoren die pleiten voor initiële therapie met escBEACOPP (Gallamini et al, 2018)
C	Bij start van ABVD zijn stadium III/IV ziekte ten opzichte van stadium II ziekte en IPS>2 ondanks bereiken van een interim negatieve FDG-PET/CT risicofactoren op refractaire ziekte of recidief ziekte (Johnson et al, 2016)

1181

1182 **Samenvatting literatuur:**

1183 *Niet interim FDG-PET gestuurde behandeling*

1184 De resultaten van 5 prospectieve gerandomiseerde klinische trials waarin behandeling met
1185 escBEACOPP en ABVD zonder interim PET sturing worden vergeleken zijn in een Cochrane analyse
1186 samengevat. Het betreffen de EORTC studie 20012, de Italiaanse studies GSM-HD-2008 en HD2000,
1187 en de GHSG studies HD9 en HD14 (Carde P et al, 2016; Viviani et al, 2011; Merli et al, 2016; Diehl V
1188 et al, 2005; Von Tresckow B et al, 2012). De conclusie van deze systematische review is dat zonder
1189 interim-PET sturing escBEACOPP (in de eerste lijn) resulteert in een betere PFS (Hazard ratio 0.54,
1190 95% CI 0.45 – 0.64) en Overall Survival (Hazard ratio 0.74, 95% CI 0.57 – 0.97) dan ABVD; met na 5
1191 jaar in absolute zin een voordeel van ca. 11% voor PFS en een voordeel van 3% voor Overall Survival
1192 ten opzichte van ABVD (Skoetz et al, 2017).

1193 Er zijn 2 grote studies met escBEACOPP van belang waarbij niet is gerandomiseerd met ABVD en die
1194 dus ook niet in bovenstaande systematische review meegenomen zijn. In de HD15 studie van de
1195 GHSG werden 3 verschillende escBEACOPP schema's (6x escBEACOPP vs 8x escBEACOPP vs 8
1196 BEACOPP14) prospectief gerandomiseerd met elkaar vergeleken bij 2182 patiënten met gevorderd
1197 stadium HL. Behandeling met 6x escBEACOPP bleek superieur met een progressievrije- en totale
1198 overleving van respectievelijk 91% en 95% na 5 jaar (Engert, Lancet 2012). Deze resultaten komen
1199 overeen met resultaten van een andere studie, waarbij een iets ander behandelingschema werd
1200 gebruikt (namelijk 4 cycli escBEACOPP gevolgd door 4 basisBEACOPP) (Mounier N et al, Ann Oncol
1201 2014).

1202 Recent zijn de eerste resultaten gepubliceerd van eerste lijnsbehandeling met anti-CD30
1203 monoklonaal antilichaam gekoppeld aan vedotin (brentuximab-vedotin, BV) gecombineerd met
1204 doxorubicine, vinblastine en dacarbazine (BrAVD). (Echelon, Connors NEJMed 2018). Patiënten met
1205 stadium III of IV HL werden gerandomiseerd tussen een behandeling met 6 kuren BV-AVD (n=664) of
1206 6 kuren ABVD(n=670). Met een mediane follow-up van 2 jaar was de modified PFS 82% voor BV-AVD

1207 vs 79% voor ABVD (HR 0.77, p=0.03). Een significant verschil in overall survival werd niet aangetoond.
1208 Er was een hoger percentage perifere neuropathie in de BrAVD arm (67%) versus de ABVD arm(43%)
1209 tegenover een lagere incidentie van pulmonale toxiciteit. Ook deze studie was niet interim PET
1210 gestuurd.

1211 *Wel interim PET gestuurde trials*

1212 Sturing van behandeling met interim PET wordt sinds een aantal jaren onderzocht in klinische trials.
1213 Er zijn hierover een aantal studies gepubliceerd (*zie tabel*) maar er zijn geen meta-analyses
1214 beschikbaar.

1215 *EscBEACOPP* vormde de basis van de interim PET gestuurde behandeling in de recente HD18 studie
1216 van de German Hodgkin Study Group (zie ook de module “interim PET”) en de (nog niet
1217 gepubliceerde) AHL 2011 studie van de LYSA. In de HD18 trial werden patiënten bij wie de interim
1218 PET na 2 cycli *escBEACOPP* negatief was, gerandomiseerd tussen nog 2 aanvullende cycli
1219 *escBEACOPP* (totaal 4 kuren) of nog 4 aanvullende cycli *escBEACOPP* (totaal 6 kuren). In afwijking van
1220 de huidige consensus werden patiënten met interim PET Deauville score 3 in deze studie als interim
1221 PET positief beschouwd en niet gerandomiseerd. Na 2 kuren *escBEACOPP* werd 50% van de
1222 patiënten als interim PET negatief (DS 1-2) gescoord en de overigen als interim PET positief (25%
1223 Deauville score 3, 25% DS 4). In de interim-PET-*negatieve* groep (DS 1-2) waren de 5 jaars uitkomsten
1224 bij de patiënten behandeld met totaal 4 *escBEACOPP* (PFS 92% en OS 98 %), non-inferieur aan de
1225 met totaal 6 *escBEACOPP* behandelde patiënten. Bij patiënten met een *positieve* interim PET-scan
1226 (Deauville > 2) bij wie werd doorgegaan tot in totaal 6 kuren *escBEACOPP* was de 3 jaars PFS en OS
1227 96% en 99% voor interim PET Deauville score 3 en 88% en 97% voor iPET Deauville score 4 .
1228 (Appendix online Borchmann P et al, Lancet 2017).

1229 *ABVD* was de basis van de PET gestuurde behandeling in een 3-tal trials (zie ook de module “interim
1230 PET”). In de RATHL studie werd na 2 kuren *ABVD* in geval van een *negatieve* interim FDG-PET
1231 (Deauville 1-3), gerandomiseerd tussen doorgaan met *ABVD* of *AVD* (zonder Bleomycine) in de
1232 daarop volgende 4 kuren. Het weg laten van Bleomycine uit de daarop volgende 4 cycli (*AVD*) was
1233 non-inferieur aan *ABVD*. Met deze strategie werd een 5 jaars PFS van 82% en een OS van 95% bereikt
1234 (Johnson et al, N Engl J Med 2016; Trotman et al, 2017). Belangrijk is dat in deze studie ook
1235 patiënten met stadium II ziekte met mediastinale bulk (40%) werden geïncludeerd, welke een
1236 beduidend betere uitkomst hadden dan de patiënten met stadium III en IV ziekte. In de interim PET
1237 *positieve* groep (Deauville 4-5, ca. 16% van de patiënten) werd met intensificatie naar aanvullend 4
1238 cycli *escBEACOPP* (of 6 cycli *BEACOPP-14*) na 5 jaar een PFS van 66% en een OS van 85% bereikt. In
1239 vergelijking met de Deauville score 4 interim PET positieve groep die up-front behandeld werd met
1240 *escBEACOPP* in de hierboven genoemde GHSG HD18 studie is de progressie vrije overleving in deze
1241 *ABVD* behandelde groep beduidend lager.

1242 In de US intergroup studie werden 336 patiënten met stadium III/IV geëvalueerd na 2 cycli *ABVD*. De
1243 interim PET was positief (Deauville 4 of 5) in 18% van de patiënten en deze werden aanvullend
1244 behandeld met 6 cycli *escBEACOPP*, waarbij in deze groep met een positieve interim FDG-PET/CT
1245 scan een 2 jaars PFS werd bereikt van 64% (Press et al, J Clin Oncol 2016).

1246 Ook in een grote prospectief gerandomiseerde Italiaanse (GITIL) studie werd met *ABVD* gestart
1247 waarna de behandeling o.b.v. van de interim PET na 2 *ABVD* kuren werd bijgestuurd. In geval de
1248 interim PET negatief was (Deauville score 1-3), werd met nog 4 cycli *ABVD* een 4 jaar PFS van 87% en
1249 een OS van 97% bereikt. De interim PET positieve patiënten (Deauville 4 of 5) werden met
1250 *escBEACOPP* behandeld waarmee een 4 jaar PFS van 69% en een OS 89% werd bereikt (Gallamini et
1251 al, 2018).

- 1252 *Zoeken en selecteren:*
- 1253 Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematische review verricht, maar er werd gebruik gemaakt
- 1254 van recente Cochrane Review met update tot maart 2017.
- 1255 De referenties uit deze richtlijnen werden opnieuw beoordeeld. Vanwege het geringe aantal studies
- 1256 met betrekking tot interim PET gestuurde behandeling werd hier geen systematische search verricht.
- 1257 Zoekverantwoording: N.v.t.
- 1258
- 1259 Evidence:
- 1260 Geen evidence tabellen, omdat er geen systematische search werd verricht
- 1261
- 1262 **Overwegingen**
- 1263 Tegenover het voordeel van hogere PFS en OS van escBEACOPP staat het hogere risico op acute en
- 1264 late toxiciteit. De therapie gerelateerde mortaliteit (TRM) van escBEACOPP is vooral verhoogd bij
- 1265 patiënten boven de 60 jaar (15-20% TRM) en bij patiënten boven de 40 jaar met een ECOG
- 1266 performance >2 (15% TRM) (Wongso et al, 2013). Ook bij patiënten boven de leeftijd van 50 jaar met
- 1267 een goede performance is er een hogere TRM dan bij patiënten onder de 40 jaar of tussen de 40 en
- 1268 de 50 jaar (5,7%, 0,7% en 1,7% respectievelijk) (Wongso et al. JCO 2013). De meeste toxiciteit van
- 1269 escBEACOPP wordt gezien tijdens de eerste 2 kuren. In de meta-analyse (Skoetz et al, 2017) komt -
- 1270 voor het totaal van de in de betreffende trials behandelde patiënten - geen duidelijk verschil in TRM
- 1271 van escBEACOPP ten opzichte van ABVD naar voren. EscBEACOPP gaat gepaard met een hogere
- 1272 incidentie van graad 3 en 4 hematologische toxiciteit, infecties, misselijkheid en alopecia t.o.v. ABVD.
- 1273 Met de beperkte follow-up uit de meta-analyse zijn er geen significante verschillen in secundaire
- 1274 maligniteiten, m.u.v. een hoger risico op MDS /AML (1.2% na escBEACOPP t.o.v. 0.3% na ABVD). Een
- 1275 gevolg van de betere PFS met escBEACOPP zullen ten opzichte van ABVD minder patiënten een 2^e
- 1276 lijns behandeling ondergaan, hetgeen ook gepaard gaat met aanzienlijke toxiciteit. Daarnaast is een
- 1277 zeer belangrijke factor de hoge kans op infertiliteit na escBEACOPP (>80% na behandeling met 6
- 1278 kuren).
- 1279 Op grond van deze gegevens is de werkgroep van mening dat escBEACOPP niet gegeven dient te
- 1280 worden aan patiënten ouder dan 60 jaar, patiënten boven de 40 jaar met een ECOG performance >2
- 1281 of bij belangrijke co-morbiditeit.
- 1282 Er zijn helaas nog geen data van studies die interim-PET gestuurde escBEACOPP behandeling
- 1283 rechtstreeks hebben vergeleken met interim-PET gestuurde ABVD behandeling. Het voordeel van
- 1284 minder bijwerkingen dient te worden afgewogen tegen de lagere kans op (progressie vrije)
- 1285 overleving met ABVD. In de RATHL studie hadden de patiënten met stadium III/IV ziekte een 3-jaars
- 1286 PFS van 82% indien zij na 2 kuren FDG-PET/CT negatief waren. De 3 jaars PFS overleving bij stadium
- 1287 III/IV patiënten die FDG-PET/CT positief waren en escaleerden naar escBEACOPP was slechts 64%.
- 1288 Ook de overall survival tussen deze 2 groepen was verschillend met 98% voor de PET negatieve
- 1289 patiënten en 88% voor de PET positieve patiënten behandelde patiënten. Een positieve FDG-PET/CT
- 1290 scan na 2 ABVD kuren is ondanks escalatie naar escBEACOPP dus een ongunstige situatie. In de
- 1291 RATHL studie worden helaas geen predictieve factoren gegeven voor interim FDG-PET/CT positiviteit.
- 1292 In de subgroep patiënten die wel een negatieve FDG-PET/CT bereiken na 2 ABVD kuren is de kans op
- 1293 een PFS event hoger bij stadium III/IV patiënten ten opzichte van stadium II patiënten alsook bij
- 1294 patiënten met een IPS ≥ 3 ten opzichte van patiënten met IPS 1-2 (Johnson et al. NEJM 2016;
- 1295 Trotman et al. 2017).

1296 In de PET gestuurde Italiaanse Gitl studie zijn wel risicofactoren voor een positieve FDG-PET/CT scan
1297 na 2 ABVD kuren beschreven, namelijk een IPS>1 en grote tumormassa (nodale massa > 7cm). Naar
1298 de mening van de werkgroep zijn bij het ontbreken van factoren die een keuze voor escBEACOPP op
1299 voorhand minder gewenst maken (leeftijd, performance score, fertiliteit, patiënt voorkeur) tumor
1300 bulk (nodale massa >7cm) en hoge IPS score, factoren die gezien de betere kans op tumor controle
1301 pleiten voor therapie met escBEACOPP upfront.

1302 Het escBEACOPP schema is goed toepasbaar, mits voldoende ervaring met dit schema bij
1303 behandelaar en het behandelteam aanwezig zijn en de noodzakelijke ondersteunende profylactische
1304 maatregelen (G-CSF, antibiotische profylaxe) worden toegepast. Dit is inclusief adequate
1305 infrastructurale voorzieningen voor supportieve care (thrombocytentransfusie, 25% van de patienten)
1306 en acute opvang van hematologische toxiciteit (koorts bij neutropenie, 20% van de
1307 patienten)(Borchmann Lancet 2017). Indien gestart wordt met ABVD is het van belang om bij de
1308 individuele patiënt vooraf een inschatting te maken of escBEACOPP haalbaar is in geval van een
1309 positieve interim PET. Nogmaals zij benadrukt, indien wordt gestart met ABVD en de mogelijkheid
1310 van escalatie naar escBEACOPP open is, **voor** de start van de ABVD behandeling fertiliteitspreservatie
1311 dient te worden overwogen (zie module fertiliteit).

1312 Toepassing van het BrAVD schema conform de ECHELON-1 studie is op dit moment in Nederland nog
1313 niet mogelijk aangezien Brentuximab-Vedotin nog niet is geregistreerd in Europa voor de eerste lijns-
1314 behandeling van het HL. Daarnaast is er nog onvoldoende evidence voor een progressie vrij
1315 overlevingsvoordeel van *niet* PET-gestuurd BrAVD ten opzichte van *wel* PET-gestuurd ABVD of
1316 escBEACOPP. Het voordeel van minder pulmonale toxiciteit valt grotendeels weg door het kunnen
1317 weglaten van bleomycine in een groot deel van de ABVD behandelde patiënten na 2 kuren en het
1318 beperken tot 4 kuren in een grote groep bij de escBEACOPP strategie. Indien vergoeding in de
1319 toekomst gerealiseerd is dit wel optie bij patiënten met contra-indicaties voor bleomycine.

1320

1321 *Referenties:*

- 1322 • Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight cycles of ABVC versus four Cycles of
1323 BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International
1324 Prognostic Score ≥ 3 , High-risk Hodgkin Lymphoma: first Results of the Phase III *EORTC*
1325 *20012* Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2016;10:2028-36.
- 1326 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al, Lohri A, Greil R, Eichenauer, Zijlstra J, et al. PET-
1327 guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results
1328 of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study
1329 Group. *Lancet* 2017 .
- 1330 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. escBEACOPP with of without Rituximab in interim-
1331 PET-positive advanced-stage Hodgkin lymphoma: updated results of the international,
1332 randomized phase 3 GHSg HD18 trial. *Hematological Oncology*, 35(S2): 65, a53.
- 1333 • Diehl V, Franklin J, Pfreunschuh M et al. Standard and increase-dose BEACOPP chemotherapy
1334 compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease (*HD9 study*). *N Engl J Med*
1335 2005;18:353-357.
- 1336 • Engert A, Haverkamp H, Markova J, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided
1337 radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's Lymphoma (HD15 trial): a
1338 randomized, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;12: 1791-9

- 1339
- 1340
- 1341
- 1342
- 1343
- 1344
- 1345
- 1346
- 1347
- 1348
- 1349
- 1350
- 1351
- 1352
- 1353
- 1354
- 1355
- 1356
- 1357
- 1358
- 1359
- 1360
- 1361
- 1362
- 1363
- 1364
- 1365
- 1366
- 1367
- 1368
- 1369
- 1370
- 1371
- 1372
- Gallamini A, Tarella C, et al. Early chemotherap intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography after two ABVD cycles : long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.2543>
 - Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment Guided by interim PET-CT scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016;23:2419-29.
 - Kobe C, Georgen H, Baues C et al. Outcome-based interpretation of early interim PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018 Nov 22;132(21):2273-2279.
 - Merli F, Luminari S, Gobbi P, et al. Long-term results of the *HD2000* trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2016;34:1175-81.
 - Mounier N, Brice P, Bologna S, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles \geq baseline): final results in Stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol* 2014;25:1622-8.
 - Press OW, Li H, Schoder H, et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin Lymphoma using early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* 2016;10:2020-7.
 - Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, issue 5.
 - Trotman, J., Fosså, A., Federico, M., Stevens, L., Kirkwood, A., Clifton-Hadley, L., Patrick, P., Berkahn, L., D'Amore, F., Enblad, G., Luminari, S., Radford, J., Barrington, S. F., and Johnson, P. (2017). *Respons-adjusted therapy for advanced Hodgkin lymphoma (RATHL) trial: longer follow up confirms efficacy of de-escalation after a negative interim PET scan. Hematological Oncology, 35(S2): 65–67. doi: 10.1002/hon.2437 53.*
 - Viviani S, Zinzani P, Rambaldi A et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned (*GSM-HD 2008 study*). *New Engl J Med* 2011;365: 203-212.
 - Von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs et al, Dose intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the Germao Hodgkin Study Group *HD14 trial*. *J Clin Oncol* 2012;30:907-13
 - Wongso D, Fuchs M, Plütschow A et al. Treatment-related mortality in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol*. 2013 Aug;31(22):2819-24

1373

1374

1375 **Behandeling patiënten ≥60 jaar**

1376
1377 Er is slechts zeer beperkt literatuur beschikbaar over behandeling van HL bij patiënten van ≥60 jaar.
1378 De oudere patiënten met HL vormen een sterk heterogene groep patiënten bij wie toxiciteit van de
1379 behandeling en comorbiditeit c.q. mate van fit zijn een doorslaggevende rol spelen bij de
1380 mogelijkheden en keuze van behandeling. Op basis van populatie studies is ongeveer 20% van alle HL
1381 patiënten ouder dan 60 jaar, terwijl in de grote gerandomiseerde studies slechts 10% van de
1382 patiënten ouder dan 60 jaar is. Dit is naar alle waarschijnlijk een gevolg van de strenge inclusie
1383 criteria waar veel ouderen niet aan voldoen. Bij oudere patiënten bestaat er vaker dan bij jongeren
1384 een gevorderd stadium. Ook worden er vaker slechte prognostische factoren, B symptomen en EBV-
1385 positieve lymfomen gevonden. Verder hebben ouderen vaak co-morbiditeit en zijn ze vaker 'niet-fit'.
1386 Deze factoren maken het lastig de juiste therapie te kiezen voor de individuele patiënt.
1387 In de beschikbare literatuur wordt benoemd dat er een 'comprehensive geriatric assessment' (CGA)
1388 zou kunnen bijdragen in de beoordeling of patiënten bepaalde behandelingen aan zouden kunnen. Er
1389 is echter geen makkelijke, praktisch toepasbare test die hiervoor in de routine praktijk kan worden
1390 gebruikt. Een advies hierover kan derhalve niet in deze richtlijn worden opgenomen. Een afweging of
1391 de patiënt fit genoeg beschouwd kan worden voor behandeling met ABVD wordt overgelaten aan de
1392 behandelend arts. Een belangrijke factor daarbij is vooral de afwezigheid van pulmonale
1393 comorbiditeit.
1394 Hieronder volgt een overzicht van het behandeladvies dat in bijgaande module is uitgewerkt.
1395

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

1396
1397

1398 ***Uitgangsvraag:***

1399 **Welk chemotherapie schema moet worden gebruikt bij de** 1400 **behandeling van de oudere patiënt (≥60 jaar) met Hodgkin** 1401 **Lymfoom?**

1402

1403 ***Aanbeveling(en):***

1404 -Voor fitte patiënten van 60 tot 70 jaar:

- 1405 • Beperkt stadium: Behandeling conform <60 jaar op geleide van de interim PET na 2 kuren
1406 ABVD. Geen escalatie naar escBEACOPP in geval van positieve interim PET scan
- 1407 • Gevorderd stadium: Behandeling conform <60 jaar met ABVD inclusief interim PET, zonder
1408 escalatie naar escBEACOPP.

1409

1410 -Voor patiënten ≥ 70 jaar en patiënten van 60-70 jaar die niet fit zijn:

1411 • Beperkt stadium: 3x CHOP-21 + IN- RT

1412 • Gevorderd stadium: 6x CHOP-21 + radiotherapie op beperkte FDG-PET positieve laesies na

1413 afloop behandeling

1414

1415 **Onderbouwing**

1416 **Inleiding:**

1417 Uit de HD10 en HD11 fase 3 studies van de GHSG en uit retrospectieve analyses blijkt dat aan
1418 ouderen van 60-70 jaar 2 kuren ABVD zonder ernstige toxiciteit kan worden gegeven (Boll, 2013
1419 ;Stamatoullas, 2015). Indien 4 of meer kuren ABVD worden gegeven treedt in meer dan 50% van de
1420 patiënten graad 3-4 toxiciteit op, waaronder bleomycine geïnduceerde long toxiciteit bij tot 24% van
1421 de patiënten.

1422 Bij patiënten van 60-70 jaar met gevorderd stadium HL behandeld met ABVD werden in een
1423 retrospectieve analyse gunstige respons percentages en 5yrs OS van 67% gevonden (Stamatoullas,
1424 2015). BEACOPP is voor patiënten in deze leeftijdscategorie te toxisch en gaat gepaard met een
1425 percentage fatale toxiciteit van 21% (Ballova, 2005). Uit de HD 10 en HD13 subanalyse van oudere
1426 patiënten met beperkt stadium HL zonder risicofactoren blijkt dat de bleomycine uit de laatste 2
1427 ABVD kuren kan worden weggelaten zonder nadelig effect op respons percentage, OS en PFS(Boll,
1428 2016).

1429

1430 Uit retrospectieve studies, reviews en population-based studies blijkt dat patiënten ≥ 70 jaar en
1431 patiënten van 60-70 die niet fit zijn, van ABVD kuren veel bijwerkingen krijgen en dat er frequent
1432 uitstel van kuren of dosis aanpassingen plaats vinden.

1433 De studie van Kolstad et al(Kolstad, 2007) laat zien dat met CHOP-21 goede complete remissie

1434 percentages kunnen worden bereikt met 3 jaar OS 79% en PFS 76%.

1435

1436 **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

1437 **Samenvatting literatuur:**

1438 *Algemene literatuur ouderen met Hodgkin lymfoom*

1439 In 5 relevante reviews (Proctor, 2009 ;Bjorkholm, 2011 ;Halbsguth, 2011 ;Thyss, 2014 ;Bachanova,
1440 2016) worden diverse aspecten van epidemiologie en pathogenese, tot ‘comprehensive geriatric
1441 assessment’ (CGA) scores en nieuwe middelen voor behandeling voor het HL besproken.
1442 Samenvattend is 20% van alle HL patiënten 60 jaar of ouder, waarbij opvalt dat in fase 3 studies
1443 slechts maximaal 10% van de patiënten ≥60 jaar is. De incidentie blijft laatste 10 jaar stabiel op 2-
1444 3/100.000 inwoners. Oudere patiënten hebben een hogere incidentie EBV seropositiviteit, vaker B-
1445 symptomen, een hogere WHO score en vaker een gevorderd stadium bij presentatie die allemaal
1446 geassocieerd zijn met een slechtere prognose. Ook is er vaak sprake van co-morbiditeit bestaande uit
1447 cardiovasculaire problemen, hypertensie, COPD en diabetes mellitus die ook een bijdrage leveren
1448 aan de slechtere OS dan die van jongeren.
1449 Engert et al (Engert, 2005) heeft binnen de groep patiënten van 60 jaar of ouder de klinische
1450 presentatie, het beloop en de toxiciteit van de behandeling en de resultaten geanalyseerd en
1451 vergeleken met die van jongere HL patiënten. De patiënten waren behandeld in de HD5, -6, -7, -8, en
1452 -9 studies van de German Hodgkin Study Group (GHSg). Naast het feit dat er minder ouderen in
1453 studies worden geïncludeerd afgezet tegen het percentage oudere patiënten met HL in de algemene
1454 bevolking (8,8% vs 20-40%), krijgen ouderen minder vaak de volledig voorgeschreven dosis
1455 chemotherapie en dus een lagere dosis intensiteit en hebben zij meer last van toxiciteit (m.n.
1456 leukopenie, infecties en cardiorespiratoire bijwerkingen). De complete remissie percentages zijn wel
1457 ongeveer gelijk aan die van jongeren maar de OS en Freedom From Treatment Failure (FFTF) zijn
1458 lager, o.a. door hogere therapie gerelateerde mortaliteit. Er werden geen uitspraken gedaan over
1459 welke behandeling het beste is voor oudere patiënten.

1460

1461 *Beperkt stadium HL >60 jaar*

1462 Böll et al. (Boll, 2013) onderzochten de tolerabiliteit van 4 kuren ABVD bij patiënten van 60-75 jaar en
1463 vergeleken dit met patiënten <60 jaar. Bij 14% van deze patiënten in de gecombineerde analyse van
1464 de HD10 (beperkt stadium-favorable; mediane leeftijd 65 jaar (range 60-75)) en de HD11 (beperkt
1465 stadium-unfavorable; mediane leeftijd 64 jaar (range 60-74)) kon de behandeling niet volgens
1466 schema worden gegeven, vooral vanwege toxiciteit. Het gemiddelde uitstel was 2x zo hoog bij
1467 ouderen vergeleken met jongere patiënten (2.2 versus 1.2 weken). Negenvijftig procent van de
1468 ouderen kreeg een dosis intensiteit van tenminste 80% vergeleken met 85% van de jongere
1469 patiënten. Ernstige toxiciteit (WHO graad 3 en 4), inclusief leukopenie, misselijkheid en infecties trad
1470 vaker op, namelijk in 68% van oudere patiënten. De TRM was 5%. Complete remissies werden
1471 behaald in 89% van oudere patiënten, 3% had progressieve ziekte en 11% kreeg een recidief. Na een
1472 mediane observatie periode van 92 maanden was 28% van de patiënten overleden. De 5 jaar PFS was
1473 75% (95% CI, 66% to 82%). De auteurs concludeerden dat 4 kuren ABVD gepaard gaan met
1474 aanzienlijke toxiciteit, een lagere relatieve dosisintensiteit en hieruit volgend een lagere OS ten
1475 opzichte van de jongeren.
1476 In een vervolgstudie van Böll et al. uit 2016 (Boll, 2016) werd het effect van bleomycine toxiciteit
1477 geanalyseerd in de groep patiënten >60jaar uit de HD10 en -13 studies van de GHSg die een beperkt
1478 stadium HL zonder risicofactoren hadden. Er werden 137 patiënten behandeld met 2xABVD, 82
1479 patiënten met 2xABVD en 68 patiënten met 4xABVD. Allen kregen involved-field radiotherapie.
1480 Bleomycine toxiciteit was zeldzaam onder patiënten die 2 kuren ABVD kregen terwijl 10% bleomycine
1481 longtoxiciteit gezien werd bij 4 kuren ABVD, waarvan in de helft van de gevallen lethaal. Het

1482 percentage complete remissie varieerde van 96% tot 99% in de groepen die 2 cycli chemotherapie
1483 kregen. Echter na 4xABVD was het percentage CR slechts 88%, deels ten gevolge van de hogere
1484 mortaliteit t.g.v. deze behandeling. Weglaten van bleomycine had geen effect had op CR, PFS en OS
1485 alhoewel de studie daarvoor niet gepowered was.

1486

1487 *Gevorderd stadium HL >60 jaar*

1488 Ballova et al. beschrijven in de gerandomiseerde fase 3 HD9-ouderen studie van de GHSG de
1489 resultaten van de behandeling met 8x COPP/ABVD versus 8x BEACOPP voor patiënten van 66-75 jaar
1490 met gevorderd stadium HL(Ballova, 2005). Achtenzestig van de 75 geregistreerde patiënten waren
1491 evalueerbaar: 26 kregen COPP-ABVD en 42 BEACOPP-baseline. Er waren geen significante verschillen
1492 tussen COPP-ABVD en BEACOPP wat betreft complete remissie (76%), overall survival (50%) en (FFTF)
1493 (46%) op 5 jaar. Na BEACOPP ontstonden er minder recidieven, echter gaf dit wel een hogere
1494 therapie gerelateerde mortaliteit waardoor de OS na 5 jaar niet verschilde tussen de twee armen.
1495 De Eastern Cooperative Oncology Group vergeleek ABVD met Stanford V (doxorubicin, vinblastine,
1496 mechlorethamine, vincristine, bleomycin, etoposide, prednisone)(Evens, 2013). Er deden 44
1497 patiënten ≥ 60 jaar met een gevorderd stadium HL mee (6%). De response rate, DFS, en OS verschilde
1498 niet tussen beide studie armen. De TRM was 9% in de groep ouderen (versus 0,3% bij de jongeren).
1499 Bleomycine gerelateerde longtoxiciteit was 24% en kwam vooral voor in de ABVD arm (91%).
1500 Er zijn 7 fase 2 studies gepubliceerd die voldeden aan de criteria voor de literatuur search voor deze
1501 richtlijn (Zinzani, 2000; Macpherson, 2002;Halbsguth, 2010; Boll, 2011; Proctor, 2012;Forero-Torres,
1502 2015;Friedberg, 2017). Deze fase 2 studies betreffen alle combinaties van chemotherapie schema's
1503 die in Nederland vrijwel niet gebruikt worden of met middelen die niet geregistreerd zijn voor deze
1504 indicatie en worden daarom hier niet verder besproken.

1505

1506 *Zoeken en selecteren:*

1507 Er werd een systematische literatuur search uitgevoerd naar aanleiding van de vraagstelling: 'Wat is
1508 meest geschikte chemotherapie voor HL patiënten van 60 jaar en ouder'.

1509

1510 De werkgroep heeft van tevoren niet precies de uitkomstmaten gedefinieerd en hanteerde de in de
1511 studies gebruikte definities.

1512

1513 In de databases PubMed, Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar de
1514 behandeling van HL bij ouderen. De zoekverantwoording is te vinden in bijlage 1.

1515

1516 De literatuurzoekactie leverde 724 referenties op. De studies werden geselecteerd op grond van de
1517 volgende selectiecriteria die voorkwamen in titel of abstract:

- 1518 • 'Hodgkin lymfoma'
- 1519 • 'Elderly' of een synoniem hiervan
- 1520 • 'Treatment/therapy'
- 1521 • 'Clinical trial'
- 1522 • 'Retrospective study'
- 1523 • 'Prospective study'
- 1524 • Publicatie datum na 1 januari 2000 in een 'peer reviewed' tijdschrift
- 1525 • Eerste lijnbehandeling

1526 • Er moest een ‘full manuscript’ te vinden zijn in de relevante databases.

1527

1528

1529 Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 32 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging
1530 van de volledige tekst, werden vervolgens 6 studies geëxcludeerd; 1x omdat een artikel niet is
1531 gepubliceerd in een peer reviewed tijdschrift, 2x omdat het om een commentaar op een in hetzelfde
1532 issue gepubliceerd artikel ging, 1x omdat het een onderzoek naar effect van 2 verschillende vormen
1533 van radiotherapie betrof en 1x omdat in het artikel geen aparte beschrijving van de resultaten
1534 behaald bij de subgroep van oudere patiënten werd gegeven. Uiteindelijk zijn 26 studies definitief
1535 geselecteerd. Deze zijn in dit deel van de richtlijn weergegeven indien ze relevante informatie voor
1536 de Nederlandse praktijk bevatten.

1537

1538 Zoekverantwoording: N.v.t.

1539

1540 Evidence:

1541 Geen evidence tabellen

1542

1543 **Overwegingen**

1544 De aanbevelingen zijn grotendeels tot stand gekomen op basis van een beperkt aantal gepubliceerde
1545 analyses over de subgroep van oudere HL patiënten variërend in leeftijd van 60 tot 75 jaar. De
1546 patiënten zijn in de meeste gevallen behandeld met ABVD. In sommige studies is het effect van het
1547 weglaten van bleomycine bestudeerd. Uit de geraadpleegde literatuur blijkt dat oudere patiënten in
1548 3 groepen kunnen worden opgedeeld: fitte patiënten van 60-70 jaar, niet-fitte patiënten van 60-70
1549 jaar en patiënten ouder dan 70 jaar. De term fitheid is de praktijk lastig te hanteren. In enkele
1550 retrospectieve studies is fitheid bepaald aan de hand van een ‘comprehensive geriatric assessment’
1551 (CGA) en het kunnen uitvoeren van dagelijkse activiteiten in het dagelijks leven (ADL). Deze factoren
1552 lijken voorspellend voor totale overleving, maar zijn geen gevalideerde scoresystemen voor de
1553 individuele patiënt. Daarnaast is het van belang te realiseren dat fitheid en comorbiditeit 2
1554 verschillende factoren zijn. In de dagelijkse praktijk wordt er vrijwel geen gebruik gemaakt van
1555 scoresystemen ter beoordeling van fitheid. Bleomycine longtoxiciteit bij ouderen wordt regelmatig
1556 beschreven in de geraadpleegde literatuur (Evens, 2012 ;Evens, 2013 ;Stamatoullas, 2015). De
1557 incidentie varieert van 20-32% en er wordt in het algemeen geen onderliggende risico factor
1558 gevonden (roken, COPD), behalve een mogelijke associatie met G-CSF in 1 studie (Evens, 2012).
1559 Bleomycine toxiciteit is frequent fataal. Uit de analyse van Boll et al. uit 2016 bleek dat bij 2 kuren
1560 ABVD, bleomycine toxiciteit zeldzaam is. Het lijkt dus verstandig de bleomycine laagdrempelig weg te
1561 laten of zelfs in een enkele geval helemaal niet te geven. De werkgroep adviseert de bleomycine
1562 standaard na 2 kuren niet meer te geven, zowel in de favorable als de unfavorable subgroep.
1563 De aanbeveling om CHOP te geven aan patiënten ouder dan 70 jaar is afkomstig van een kleine
1564 retrospectieve studie die echter goede OS en PFS geeft zeker in vergelijking met andere
1565 retrospectieve of fase 2 studies. Met name het feit dat dit in het algemeen goed wordt verdragen en
1566 relatief weinig bijwerkingen geeft is een belangrijke overweging geweest.
1567 Bij de zeer oudere patiënt of de patiënten met ernstige comorbiditeit die geen CHOP kan verdragen
1568 zijn PECC, LOPP of radiotherapie op gelokaliseerde ziekte redelijke alternatieven.

1569

1570 *Referenties:*

- 1571 • Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in the elderly, pregnant, and HIV-infected.
1572 *Semin Hematol* 2016; **53**(3): 203-208.
- 1573 • Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, Pfistner B, Muller-Hermelink HK, Duhmke E *et al.* A
1574 prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSg) for
1575 elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-
1576 ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005; **16**(1): 124-131.
- 1577 • Bishton MJ, Hubbard R, Witherall R, Jones SG, Richardson F, James EJ *et al.* Era-by-era
1578 improvement in survival for elderly patients with Hodgkin lymphoma; outcome data from a
1579 large population-based cohort. *Ann Oncol* 2015; **26**(11): 2356-2357.
- 1580 • Bjorkholm M, Svedmyr E, Sjoberg J. How we treat elderly patients with Hodgkin lymphoma.
1581 *Curr Opin Oncol* 2011; **23**(5): 421-428.
- 1582 • Boll B, Bredenfeld H, Gorgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M *et al.* Phase 2 study of PVAG
1583 (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable
1584 or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; **118**(24): 6292-6298.
- 1585 • Boll B, Gorgen H, Fuchs M, Pluetschow A, Eich HT, Bargetzi MJ *et al.* ABVD in older patients
1586 with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10
1587 and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2013; **31**(12): 1522-1529.
- 1588 • Boll B, Goergen H, Behringer K, Brockelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A *et al.* Bleomycin in older
1589 early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study
1590 Group (GHSg) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016; **127**(18): 2189-2192.
- 1591 • Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Duhmke E *et al.* Hodgkin's lymphoma
1592 in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study
1593 Group. *J Clin Oncol* 2005; **23**(22): 5052-5060.
- 1594 • Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, Nabhan C, Karmali R, Hanson B *et al.* A retrospective
1595 multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the
1596 modern era. *Blood* 2012; **119**(3): 692-695.
- 1597 • Evens AM, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM *et al.* The efficacy and
1598 tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older
1599 Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup
1600 trial E2496. *Br J Haematol* 2013; **161**(1): 76-86.
- 1601 • Feltl D, Vitek P, Zamecnik J. Hodgkin's lymphoma in the elderly: the results of 10 years of
1602 follow-up. *Leuk. Lymphoma* 2006; **47**(8): 1518-1522.
- 1603 • Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, Chen R, Olsen G, Boccia RV *et al.* Phase 2 study of
1604 frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years
1605 and older. *Blood* 2015; **126**(26): 2798-2804.
- 1606 • Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, Cline VJM, Patel Donnelly D, Flynn PJ *et al.*
1607 Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients
1608 aged \geq 60 years with HL. *Blood* 2017; **130**(26): 2829-2837.
- 1609 • Halbsguth TV, Nogova L, Mueller H, Sieniawski M, Eichenauer DA, Schober T *et al.* Phase 2
1610 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and
1611 prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin
1612 Study Group (GHSg). *Blood* 2010; **116**(12): 2026-2032.

- 1613
- 1614
- 1615
- 1616
- 1617
- 1618
- 1619
- 1620
- 1621
- 1622
- 1623
- 1624
- 1625
- 1626
- 1627
- 1628
- 1629
- 1630
- 1631
- 1632
- 1633
- 1634
- 1635
- 1636
- 1637
- 1638
- 1639
- 1640
- 1641
- 1642
- 1643
- 1644
- 1645
- 1646
- 1647
- 1648
- 1649
- 1650
- 1651
- Halbsguth TV, Boll B, Borchmann P, Diehl V. The unique characteristics and management of patients over 60 years of age with classic Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig. Rep* 2011; **6**(3): 164-171.
 - Kolstad A, Nome O, Delabie J, Lauritzsen GF, Fossa A, Holte H. Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2007; **48**(3): 570-576.
 - Landgren O, Algernon C, Axdorph U, Nilsson B, Wedelin C, Porwit-MacDonald A *et al.* Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of chemotherapy in relation to prognosis. *Haematologica* 2003; **88**(4): 438-444.
 - Macpherson N, Klasa RJ, Gascoyne R, O'Reilly SE, Voss N, Connors JM. Treatment of elderly Hodgkin's lymphoma patients with a novel 5-drug regimen (ODBEP): a phase II study. *Leuk. Lymphoma* 2002; **43**(7): 1395-1402.
 - Proctor SJ, Wilkinson J, Sieniawski M. Hodgkin lymphoma in the elderly: a clinical review of treatment and outcome, past, present and future. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; **71**(3): 222-232.
 - Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, Watson GC, Lucraft HH, Mainou-Fowler T *et al.* Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study. *Blood* 2012; **119**(25): 6005-6015.
 - Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, Mareschal S, Camus V, Rahal I *et al.* Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. *Br J Haematol* 2015; **170**(2): 179-184.
 - Stark GL, Wood KM, Jack F, Angus B, Proctor SJ, Taylor PR. Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *Br J Haematol* 2002; **119**(2): 432-440.
 - Thyss A, Saada E, Gastaud L, Peyrade F, Re D. Hodgkin's Lymphoma in Older Patients: an Orphan Disease? *Mediterr. J Hematol Infect Dis* 2014; **6**(1).
 - Weekes CD, Vose JM, Lynch JC, Weisenburger DD, Bierman PJ, Greiner T *et al.* Hodgkin's disease in the elderly: improved treatment outcome with a doxorubicin-containing regimen. *J Clin Oncol* 2002; **20**(4): 1087-1093.
 - Zallio F, Tamiazzo S, Monagheddu C, Merli F, Ilariucci F, Stelitano C *et al.* Reduced intensity VEPMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Br J Haematol* 2016; **172**(6): 879-888.
 - Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, Barbieri E, Galuppi A, Gherlinzoni F *et al.* Efficacy of the VBM regimen in the treatment of elderly patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2000; **85**(7): 729-732.

1652 **Behandeling refractair of recidief Hodgkin lymfoom**

1653

1654 **Samenvatting:**

1655 Algemeen:

- 1656 • Behandeling van patiënten met een refractair of recidief Hodgkin lymfoom dient plaats te
1657 vinden in een centrum met expertise op gebied van recidief Hodgkin lymfoom inclusief
1658 autologe stamceltransplantatie.
- 1659 • Recidief of refractaire ziekte dient waar mogelijk histologisch bevestigd te worden

1660 Tweedelijnsbehandeling en respons:

- 1661 • Tweedelijns chemotherapie behandeling bij fitte patiënten met DHAP of GDP chemotherapie
1662 zijn goede behandelopties.
- 1663 • Responseevaluatie middels FDG-PET scan dient verricht te worden na 2 of 3 cycli tweedelijns
1664 chemotherapie
- 1665 • Bij het bereiken van een complete response op tweedelijns chemotherapie dient
1666 gecontinueerd te worden met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie
- 1667 • Bij het bereiken van een partiële response op tweedelijns chemotherapie kan gecontinueerd
1668 worden met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie. Alternatieve
1669 strategieën zijn het streven naar een metabole complete respons voor transplantatie middels
1670 derdelijns behandeling met brentuximab-vedotin, een ander chemotherapieschema, radio-
1671 therapie of aanvullende behandeling na autologe stamceltransplantatie
- 1672 • Bij het niet bereiken van een partiële response op tweedelijns chemotherapie wordt
1673 aanvullende behandeling met brentuximab-vedotin of een ander tweedelijns chemotherapie
1674 schema geadviseerd, waarbij indien responsief alsnog gecontinueerd kan worden met hoge
1675 dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie
- 1676 • Bij het niet bereiken van een partiële response na brentuximab-vedotin wordt
1677 pembrolizumab geadviseerd, waarbij indien responsief alsnog gecontinueerd kan worden
1678 met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie of continueren van
1679 pembrolizumab

1680 Consolidatiebehandeling:

- 1681 • Consolidatiebehandeling met brentuximab-vedotin na autologe stamceltransplantatie kan
1682 overwogen worden bij patiënten die voor transplantatie geen metabole complete respons
1683 hebben bereikt
- 1684 • Radiotherapie na autologe stamceltransplantatie als alternatieve consolidatiebehandeling op
1685 PET positieve laesies kan overwogen worden bij patiënten die voor transplantatie geen
1686 metabole complete respons hebben bereikt

1687 Recidief na autologestamceltransplantatie:

- 1688 • Bij een recidief na autologe stamceltransplantatie is brentuximab vedotin eerste keus, tenzij
1689 eerder refractair gebleken op brentuximab-vedotin

- 1690 • Bij onvoldoende respons na brentuximab-vedotin zijn pembrolizumab en nivolumab
1691 gelijkwaardige behandelopties
1692 • Afhankelijk van leeftijd, comorbiditeit en beschikbaarheid van een donor dient bij patiënten
1693 met responsieve ziekte bij een recidief na autologe stamceltransplantatie allogene
1694 stamceltransplantatie overwogen te worden.

1695 Inleiding

1696 De meeste patiënten met een Hodgkin lymfoom bereiken een langdurige complete remissie na
1697 eerstelijns behandeling. Circa 5-12% van de patiënten met beperkt stadium Hodgkin lymfoom en 15-
1698 30% van de patiënten met gevorderd stadium Hodgkin lymfoom ontwikkelt refractaire of recidief
1699 ziekte. (Andre, JCO 2017; Radford NEJM 2015, Johnson NEJM 2016, Borchmann Lancet 2017) Van
1700 alle patiënten die tweedelijnsbehandeling ondergaan heeft ca. 1/3 refractaire ziekte, 1/3 heeft een
1701 relapse binnen een jaar en 1/3 heeft een relapse langer dan een jaar na bereiken van een eerste
1702 complete remissie (Engert, JCO 2009, Radford, BMJ 1997).

1703 Het doel van de behandeling van een gerecidiveerd/refractair Hodgkin lymfoom is om alsnog
1704 langdurige ziektecontrole en overleving te bewerkstelligen. Re-inductie chemotherapie kan een
1705 complete respons induceren in meer dan de helft van de patiënten met een relapse/refractair
1706 Hodgkin lymfoom, maar langdurige ziektevrije overleving vereist in het algemeen consolidatie met
1707 hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie (Colins BJH 2014, NCCN guidelines).
1708 Brentuximab-vedotin heeft een duidelijke plaats bij de behandeling van refractaire patiënten, en er
1709 zijn vele studies gaande met checkpoint inhibitoren die in deze fase ingezet kunnen worden. Gezien
1710 de beperkte ervaring en specifieke bijwerkingen van deze nieuwe middelen en verandering van inzet
1711 en timing van allogene stamceltransplantatie adviseert de werkgroep dat behandeling van een
1712 refractair of recidief Hodgkin lymfoom plaatsvindt in een centrum met expertise op gebied van
1713 recidief Hodgkin lymfoom, nieuwe middelen en allogene stamceltransplantatie.

1714 Diagnostiek

1715 Zowel bij refractaire ziekte als bij een recidief is het van groot belang om de diagnose histologisch te
1716 bevestigen. Met name bij refractaire ziekte op de FDG-PET scan kan dit soms uitdagend zijn, maar is
1717 van groot belang gezien de hoge frequentie van sarcoïd-achtige reacties. Soms is de intiele diagnose
1718 incorrect of is er sprake van een tweede maligniteit (London, Medicine 2014). Er kan alleen
1719 geconcludeerd worden dat er sprake is van refractaire ziekte op eerstelijns behandeling indien er
1720 histologische bevestiging is van ziekte activiteit of op basis van evidente progressie op sequentiële
1721 beeldvorming. Deze adviezen zijn conform de Lugano criteria voor responseevaluatie, zie ook de sectie
1722 responseevaluatie. Ook patiënten met een late relapse is histologische confirmatie noodzakelijk
1723 gezien het risico op ontwikkelen van secundaire maligniteiten na eerste lijns behandeling (non-
1724 Hodgkin lymfomen of solide tumoren). Stadiering vindt plaatst conform de Lugano criteria zoals bij
1725 de eerste lijns behandeling.

1726 Prognose

1727 Verschillende studies hebben aangetoond dat de effectiviteit van salvage chemotherapie wordt
1728 beïnvloed door klinische karakteristieken zoals leeftijd, stadium, duur van initiële response, anemie
1729 en eerstelijnsbehandeling (Bonfante JCO 1997, Lohri Blood 1991, Brice Cancer 1996, Josting JCO
1730 2002). Verschillende risicoscores zijn gepubliceerd. Een van de grootste studie is een studie onder
1731 422 patiënten met een recidief na primaire chemo- en/of radiotherapie (Josting JCO 2002) Negatieve
1732 prognostische factoren in deze studie waren tijd tot progressie binnen een jaar, stadium III of IV ten

1733 tijde van recidief en de aanwezigheid van anemie. Recent is ook gebleken dat het metabole tumor
1734 volume gemeten met FDG-PET/CT bij relapse voorspellend is voor de uitkomst (Moskowitz et al Blood
1735 2017). Samen met respons voor transplantatie waren dat onafhankelijke factoren voor event free
1736 survival. Gezien het ontbreken van klinische consequenties van deze risicoscores wordt geen van alle
1737 momenteel toegepast bij de keuze voor de 2^e lijns behandeling.

1738 **Keuze tweedelijnsbehandeling**

1739 Consolidatie met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie is de aangewezen
1740 behandeling voor fitte patiënten met recidief of refractair HL die gerespondeerd hebben op re-
1741 inductie behandeling. Aanhoudende complete remissies kunnen bereikt worden in meer dan de helft
1742 van de patiënten en is beter dan met tweedelijnschemotherapie alleen (Schmitz Lancet 2002, Ferme
1743 JCO 2002, Rancea Cochrane database syst rev 2013). Uit een recente analyse van de Duitse Hodgkin
1744 groep bleek dat ook patiënten met een laat recidief baat hebben bij hoge dosis chemotherapie en
1745 autologe stamcelsupport ten opzichte van chemotherapie alleen. (Brockelman JCO 2017). Er is
1746 slechts een kleine subgroep (beperkt nodaal stadium I recidief, zonder B-symptomen, en een goede
1747 performance) waarbij radiotherapie alléén een goed alternatief is (Josting JCO 2005).

1748 Er zijn geen gerandomiseerde studies die gangbare tweedelijns chemotherapie schema's
1749 rechtstreeks met elkaar hebben vergeleken. In kleine fase II studies en retrospectieve analyses zijn
1750 DHAP (dexamethason, cytarabine, cisplatin), ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) en gemcitabine
1751 gebaseerde schema's, zoals GDP (gemcitabine, dexamethason, cisplatin), GVD (gemcitabine,
1752 vinorelbine, gepegyleerd liposomaal doxorubicine), mini-BEAM of BEGEV (bendamustine,
1753 gemcitabine, vinorelbine) effectieve salvage regimes gebleken met vergelijkbare overall response
1754 rates van 65-85% (Josting Ann Oncol 2002, Ferme JCO 2002, Moskowitz Blood 2001, Kuruvilla Cancer
1755 2006, Moccia LeukLymph 2017, Bartlett Ann Oncol 2007, Villa Haematologica 2012, Linch Lancet
1756 1993, Schmitz Lancet 2002, Santoro JCO 2017). Een zeer recente fase I/II studie waarin brentuximab-
1757 vedotin werd gecombineerd met bendamustine liet een vergelijkbare ORR van 78% met tevens een
1758 hoge PET gecontroleerde complete respons rate van 43% zien (O'Connor et al. Lancet Onc 2018).
1759 Alhoewel niet direct vergeleken met een van vornoemde schema's lijkt deze combinatie minder
1760 toxisch. Vooralsnog wordt brentuximab-vedotin in de tweede lijn echter nog niet vergoed en is
1761 derhalve nog geen standaard behandeloptie.

1762 Gezien de vergelijkbare effectiviteit is toxiciteit een belangrijke factor voor de keuze tussen de
1763 tweedelijns schema's. Hematologische toxiciteit is bijna universeel. Met het DHAP chemotherapie
1764 schema is van oudsher veel ervaring in Nederland en dit is goed toepasbaar. Deze kuren moeten
1765 klinisch gegeven worden en nefrotoxiciteit is niet zeldzaam. In een grote gerandomiseerde fase III
1766 studie bij het non-HL was GDP non-inferieur aan DHAP met minder toxiciteit, m.n. minder koorts bij
1767 neutropenie, minder adverse events waarvoor hospitalisatie noodzakelijk was en betere kwaliteit van
1768 leven (Crump et al. JCO 2014). Een ander voordeel van het GDP regiem is dat het poliklinisch kan
1769 worden toegediend. Hoewel DHAP en GDP bij patiënten met het HL niet direct met elkaar zijn
1770 vergeleken, lijkt GDP behandeling bij HL in vergelijkbare responspercentages te resulteren. Derhalve
1771 is de werkgroep van mening dat zowel DHAP als GDP goede behandelkeuzes zijn voor de tweede lijn.

1772 Het aantal cycli in de verschillende studies is wisselend en varieert van 1 tot 6. De grootste studies
1773 waarbij DHAP en GDP zijn gebruikt laten zien dat 2 cycli voorafgaand aan consoliderende ablatieve
1774 therapie met autologe stamceltransplantatie veelal volstaan, waarbij respons de belangrijkste factor
1775 is (zie verder). Conform deze studies kan in geval van een partiële respons een derde cyclus
1776 overwogen worden, waarna opnieuw evaluatie met FDG-PET dient plaats te vinden (Moccia Leuk
1777 Lymph 2017). In de praktijk wordt de tweede of de derde kuur vaak gebruikt voor stamcelmobilisatie.

1778 **Respons op tweedelijns chemotherapie**

1779 Met de introductie van de FDG-PET scan is gebleken dat het bereiken van een metabole complete
1780 respons voor autologe transplantatie van zeer sterke prognostische waarde is (Moskowitz Blood
1781 2010, Moskowitz BJH 2010, Castagna, BJH 2009). Gezien de sterke prognostische waarde en klinische
1782 consequenties die hieraan verbonden worden, wordt aanbevolen responseevaluatie middels FDG-PET
1783 met low dose CT scan te verrichten na 2 cycli tweedelijns chemotherapie (zie responseevaluatie en
1784 verder).

1785 Gezien de sterke prognostische waarde van het bereiken van een complete respons voorafgaand aan
1786 stamceltransplantatie is het de vraag of er gestreefd moet worden naar een PET negatieve status
1787 voor transplantatie door toepassing van derdelijns systemische behandeling of radiotherapie
1788 alvorens te continueren met hoge dosis chemotherapie en stamceltransplantatie. Een studie heeft
1789 sequentieel brentuximab-vedotin en augmented ICE toegepast met als doel het bereiken van een PET
1790 negatieve status voor transplantatie (Moskowitz et al. Lancet Oncol 2015). Indien een CR werd
1791 behaald met brentuximab-vedotin monotherapie werd eenzelfde progressie vrije overleving na
1792 transplantatie behaald als wanneer een CR werd behaald na sequentieel brentuximab-vedotin en
1793 augmentend ICE (91%). Het is echter onvoldoende duidelijk of er gestreefd moet worden naar een
1794 PET negatieve status alvorens te combineren naar hoge dosis chemotherapie en autologe
1795 stamceltransplantatie. Ook patiënten die een partiële respons bereiken met tweedelijns
1796 chemotherapie lijken baat te hebben bij hoge dosis chemotherapie en autologe
1797 stamceltransplantatie die zeker in het licht van post transplantatie onderhoudsbehandeling met BV
1798 in 40% langdurige genezing laten zien. Zelfs in ca. 30% van de patiënten die geen PR halen kan met
1799 continueren van hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie een langdurige ziekte
1800 vrije overleving worden bereikt (Gerrie et al. Ann Oncol 2014). Een alternatief voor een tweede
1801 systemische behandeling of radiotherapie voorafgaande aan transplantatie is aanvullende
1802 radiotherapie of consolidatie behandeling met BV na transplantatie.

1803 In Nederland is het vooralsnog gebruikelijk om bij het bereiken van minimaal een partiële respons te
1804 continueren met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie. Bij het niet bereiken
1805 van een partiële respons volgt aanvullende behandeling middels derdelijns behandeling met in
1806 eerste instantie brentuximab-vedotin (BV) monotherapie. BV is in NL geregistreerd voor deze
1807 indicatie. In uitgebreid voorbehandelde patiënten (waaronder stamceltransplantatie) gaf BV
1808 monotherapie een overall respons rate van ca. 75% waarvan ruim 30% complete responses (Younes
1809 JCO 2012). Een kleinere studie liet vergelijkbare resultaten zien in de setting voorafgaande aan
1810 autologe stamceltransplantatie (Zinzani Haematologica 2013). Gezien dit zeer hoge
1811 responspercentage van BV bij deze uitgebreid voorbehandelde populatie geeft de werkgroep de
1812 voorkeur aan BV monotherapie bij refractaire ziekte op tweedelijns chemotherapie. Indien hierop
1813 alsnog een partiële respons of meer wordt bereikt kan gecontinueerd worden met hoge dosis
1814 chemotherapie en autologe stamceltransplantatie. Indien ook op BV onvoldoende respons wordt
1815 bereikt is de PD-1 remmer pembrolizumab voor deze indicatie geregistreerd op basis van een overall
1816 response rate van 64% en een CR rate van 25% in deze groep (Chen JCO 2017). Alhoewel in deze
1817 studie niet standaard toegepast, is de werkgroep van mening dat bij voldoende response ook hier
1818 consolidatie met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie het streven dient te
1819 zijn. Indien dit niet mogelijk is, dan is continueren van pembrolizumab een alternatief.

1820 **Consolidatie na autologe stamceltransplantatie**

1821 Data over consolidatiebehandeling met brentuximab-vedotin zijn voornamelijk afkomstig van een
1822 grote gerandomiseerde trial waarbij brentuximab-vedotin als onderhoudsbehandeling werd gegeven
1823 na autologe stamceltransplantatie. Het betrof een studie bij patiënten die brentuximab-vedotin naïef

1824 waren, refractair of een relapse binnen 12 maanden hadden of extranodale ziekte hadden bij
1825 recidief (Moskowitz et al. Lancet 2015). Onderhoudsbehandeling met brentuximab-vedotin
1826 resulteerde in een significant betere 2-jaars progressie vrije overleving ten opzichte van placebo
1827 (65% versus 45%). In een recente update bleek dit verschil stand te houden met een 3 jaars PFS van
1828 61% vs. 43%. De overall survival was echter niet verschillend, mogelijk mede door het frequent
1829 toepassen van brentuximab-vedotin in geval van recidief in de placebo arm. Een complete respons
1830 met brentuximab-vedotin monotherapie na een recidief na placebo werd echter vervolgens in 1/3
1831 van de gevallen verkregen. Brentuximab-vedotin resulteerde in toegenomen perifere sensorische
1832 neuropathie (56% versus 16%), motorische neuropathie (23% versus 2%) en neutropenie (35% versus
1833 12%). Uit een niet gepubliceerde subgroep analyse blijkt dat patiënten die een negatieve FDG-PET
1834 bereiken voor transplantatie geen evident voordeel hebben van consolidatie behandeling, terwijl het
1835 verschil wel zichtbaar is bij patiënten die geen metabole CR behalen.

1836 De werkgroep is derhalve van mening dat consolidatiebehandeling met BV niet standaard moet
1837 worden geadviseerd maar wel overwogen kan worden bij patiënten die voor transplantatie geen
1838 metabole complete respons hebben bereikt. Alternatieve strategieën in deze patiëntengroep zijn
1839 consolidatie met radiotherapie bij beperkte gelokaliseerde ziekte al dan niet afhankelijk van FDG-PET
1840 status na transplantatie.

1841 **Recidief na autologe stamceltransplantatie**

1842 Bij recidief na autologe stamceltransplantatie waren tot voor kort de behandelopties beperkt. De
1843 afgelopen jaren zijn brentuximab-vedotin en de PD-1 remmers nivolumab en pembrolizumab voor
1844 deze indicatie geregistreerd.

1845 Bij brentuximab-vedotin naïeve patiënten of patiënten die eerder responsief zijn geweest op een
1846 brentuximab-vedotin bevattend regime is brentuximab-vedotin eerste keus. Overall respons rates
1847 zijn ca. 75% met ruim 30% complete remissies. (Younes et al. JCO 2012) Het optimale aantal cycli is
1848 echter onbekend en herbehandeling na eerdere succesvolle behandeling met brentuximab-vedotin
1849 lijkt vergelijkbaar effectief. (Bartlett et al. J Hemat Oncol 2014). Opties zijn behandelen met minimaal
1850 4 cycli tot complete remissie is bereikt en herbehandeling bij progressie, continueren tot progressie
1851 of maximaal 16 cycli. Bij geschikte patiënten dient een allogene stamceltransplantatie ter
1852 consolidatie overwogen te worden (zie verder).

1853 Bij non-responsieve ziekte of progressie onder brentuximab-vedotin zijn de PD-1 remmers nivolumab
1854 en pembrolizumab geregistreerd. De respons rate op nivolumab na brentuximab behandeling is ruim
1855 66% met een 1-jaars progressie vrije overleving van 55%. (Younes et al. Lancet Oncol 2016, Armand
1856 et al. JCO 2018). De PD-1 remmer pembrolizumab toonde vergelijkbare resultaten in eenzelfde
1857 studiepopulatie met een response rate van 74% en een complete response rate van 22%. (Armand et
1858 al. JCO 2016, Chen et al. JCO 2017). Gezien de vergelijkbare response en toxiciteitsprofielen is er
1859 geen voorkeur voor de ene PD-1 remmer boven de andere. Wel wordt behandeling met PD-1
1860 remmers geadviseerd in centra met ervaring met PD-1 remmers en hun specifieke auto-immun
1861 toxiciteit.

1862 **Allogene stamceltransplantatie**

1863 Met de komst van bovenstaande nieuwe therapieën is de inzet en timing van allogene
1864 stamceltransplantatie onderwerp van discussie. Slechts een klein deel van de patiënten bereikt
1865 echter langdurige ziektevrije overleving met brentuximab-vedotin of PD-1 remming alleen.
1866 Uitkomsten na allogene stamceltransplantatie voor het HL zijn het laatste decennium sterk verbeterd

1867 en bieden daarom een reële consolidatieoptie voor veel patiënten. In een recente meta-analyse
1868 werd de 1-jaars en 3-jaars progressie vrije overleving geschat op 50% en 31% respectievelijk (Rashidi
1869 et al. Bone Marrow Transplant 2016). Een recente serie van 63 patiënten die haplo-identieke
1870 transplantatie met posttransplantatie cyclofosfamide ondergingen was de 3-jaars progressie vrije
1871 overleving zelfs 59% (Castagna et al. Bone Marrow Transplant 2017). Afhankelijk van leeftijd,
1872 comorbiditeit en beschikbaarheid van een donor dient bij patiënten met responsieve ziekte na een
1873 recidief na autologe stamceltransplantatie een allogene stamceltransplantatie overwogen te worden.
1874 In geval van recidief na allogene stamceltransplantatie kunnen alle eerder genoemde behandelingen
1875 (mits effectief gebleken) worden toegepast, waarbij aangetekend dient te worden dat toepassing van
1876 PD-1 remmers na allogene stamceltransplantatie effectief zijn maar met een sterk verhoogd risico op
1877 ernstige therapieresistente graft-versus-host ziekte (Haverkos et al. Blood 2017).

1878 Referenties:

- 1879 • André MPE, Girinsky T, Federico M et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted
1880 Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL
1881 H10 Trial. J Clin Oncol. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.
- 1882 • Armand P, Shipp MA, Ribrag V et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in
1883 Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. J Clin Oncol. 2016
1884 Nov 1;34(31):3733-3739.
- 1885 • Armand P, Engert A, Younes A et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin
1886 Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up
1887 of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol. 2018 May
1888 10;36(14):1428-1439.
- 1889 • Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal
1890 doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. Ann Oncol
1891 2007; 18:1071.
- 1892 • Bartlett NL, Chen R, Fanale MA et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with
1893 CD30-positive hematologic malignancies. J Hematol Oncol. 2014 Mar 19;7:24.
- 1894 • Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after
1895 primary MOPP-ABVD. J Clin Oncol 1997; 15:528.
- 1896 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage
1897 Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3
1898 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2790-2802.
- 1899 • Brice P, Bastion Y, Divine M, et al. Analysis of prognostic factors after the first relapse of
1900 Hodgkin's disease in 187 patients. Cancer 1996; 78:1293.
- 1901 • Bröckelmann PJ, Müller H, Casasnovas O et al. Risk factors and a prognostic score for survival
1902 after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Ann
1903 Oncol. 2017 Jun 1;28(6):1352-1358.
- 1904 • Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, et al. Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose
1905 positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory
1906 Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. Br J Haematol 2009; 145:369.
- 1907 • Castagna L, Bramanti S, Devillier R et al. Haploidentical transplantation with post-infusion
1908 cyclophosphamide in advanced Hodgkin lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2017
1909 May;52(5):683-688.

- 1910 • Collins GP, Parker AN, Pocock C, et al. Guideline on the management of primary resistant and
1911 relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014; 164:39.
- 1912 • Chen R, Palmer JM, Thomas SH, et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity
1913 allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin
1914 lymphoma. *Blood* 2012; 119:6379.
- 1915 • Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin
1916 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128:1562.
- 1917 • Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab
1918 for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:2125.
- 1919 • Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone,
1920 and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous
1921 stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J*
1922 *Clin Oncol*. 2014.
- 1923 • Engert A, Diehl V, Franklin J et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with
1924 advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*.
1925 2009 Sep 20;27(27):4548-54.
- 1926 • Fermé C, Mounier N, Diviné M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for
1927 patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results
1928 of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:467.
- 1929 • Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD, et al. Chemoresistance can be overcome with high-dose
1930 chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin
1931 lymphoma. *Ann Oncol* 2014; 25:2218.
- 1932 • Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-
1933 allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood*. 2017 Jul
1934 13;130(2):221-228.
- 1935 • Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in
1936 Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2419-29.
- 1937 • Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients
1938 with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's
1939 lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002; 20:221.
- 1940 • Josting A, Rudolph C, Reiser M et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an
1941 effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's
1942 disease. *Ann Oncol*. 2002 Oct;13(10):1628-35.
- 1943 • Josting A, Nogová L, Franklin J, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and
1944 refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma
1945 Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:1522.
- 1946 • Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, et al. Similar response rates and superior early progression-free
1947 survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with
1948 carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell
1949 transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006; 106:353.
- 1950 • LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active
1951 first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018 Apr 27. pii:
1952 blood-2017-11-815183. doi: 10.1182/blood-2017-11-815183. [Epub ahead of print]

- 1953 • Linch DC, Winfield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow
1954 transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial.
1955 Lancet. 1993 Apr 24;341(8852):1051-4.
- 1956 • London J, Grados A, Fermé C, et al. Sarcoidosis occurring after lymphoma: report of 14 patients
1957 and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2014; 93:e121.
- 1958 • Lohri A, Barnett M, Fairey RN, et al. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease
1959 after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience
1960 1970 to 1988. Blood 1991; 77:2292.
- 1961 • Moccia AA, Hitz F, Hoskins P et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an
1962 effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell
1963 lymphoma and Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2017 Feb;58(2):324-332.
- 1964 • Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T et al. Pretransplantation functional imaging predicts
1965 outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin
1966 lymphoma. Blood. 2010 Dec 2;116(23):4934-7.
- 1967 • Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with
1968 brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients
1969 with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre,
1970 phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16:284.
- 1971 • Moskowitz AJ, Schöder H, Gavane S et al. Prognostic significance of baseline metabolic tumor
1972 volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2017 Nov 16;130(20):2196-2203.
- 1973 • Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose
1974 chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by
1975 intent to treat and development of a prognostic model. Blood 2001; 97:616.
- 1976 • Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or
1977 refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. Br J
1978 Haematol. 2010 Mar;148(6):890-7.
- 1979 • Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy
1980 after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse
1981 or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet
1982 2015; 385:1853.
- 1983 • O'Connor OA, Lue JK, Sawas A et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or
1984 refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet
1985 Oncol. 2018 Feb;19(2):257-266.
- 1986 • Radford JA, Eardley A, Woodman C et al. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease:
1987 too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. BMJ. 1997 Feb
1988 1;314(7077):343-6.
- 1989 • Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage
1990 Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1598-607.
- 1991 • Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous
1992 stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Cochrane
1993 Database Syst Rev 2013; CD009411.
- 1994 • Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin
1995 lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant 2016; 51:521.

- 1996 • Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and
1997 Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell
1998 Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter
1999 Phase II Study. *J Clin Oncol* 2016; 34:3293.
- 2000 • Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with
2001 high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed
2002 chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2065.
- 2003 • Villa D, Seshadri T, Puig N, et al. Second-line salvage chemotherapy for transplant-eligible
2004 patients with Hodgkin's lymphoma resistant to platinum-containing first-line salvage
2005 chemotherapy. *Haematologica*. 2012;97(5):751-757.
- 2006 • Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for
2007 patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:2183.
- 2008 • Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of
2009 both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort,
2010 single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1283.
- 2011 • Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's
2012 lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical
2013 trials. *Haematologica* 2013; 98:1232.
- 2014
- 2015

2016 Follow-up

2017 Samenvatting:

2018 • Follow-up na het HL is gericht op detecteren van recidief ziekte en tijdig herkennen van late
2019 toxiciteit

2020 • Er is tijdens de follow-up geen plaats voor routinematig beeldvorming

2021 • Vanaf jaar 5 na behandeling dient follow-up plaats te vinden conform de BETER richtlijnen

2022

2023 De follow-up van het HL is gericht op het vroegtijdig detecteren van recidief ziekteactiviteit en tijdig
2024 herkennen en interveniëren bij late toxiciteit. Cardiovasculaire late toxiciteit en het optreden van
2025 secundaire maligniteiten zijn daarbij de belangrijkste aandachtspunten. Vanaf het 5^e jaar na einde
2026 behandeling vindt follow-up van het HL plaats specifiek gericht op deze late toxiciteit met screening
2027 op cardiovasculaire risicofactoren en screening op secundaire maligniteiten voor zover aangewezen.
2028 Specifiek aandacht wordt hierbij besteed aan screening op secundair mammacarcinoom bij vrouwen
2029 die mediastinale of axillaire radiotherapie hebben ondergaan en ten tijde van bestraling jonger dan
2030 40 jaar waren. In Nederland zijn daarvoor specifieke richtlijnen opgesteld door het BETER consortium
2031 te raadplegen via www.richtlijnen database.nl (zoekterm “hodgkin”).

2032

2033 De werkgroep adviseert follow-up conform de BETER richtlijnen vanaf het 5^e jaar na einde
2034 behandeling. Gezien het hoogste recidief risico in de eerste 2 jaren na de eerste lijns behandeling
2035 adviseert de werkgroep follow-up gedurende het eerste jaar elke 3 maanden, het tweede jaar elke 4
2036 maanden en vanaf het 3^e jaar tot aan het 5^e jaar halfjaarlijkse follow-up. Screening op recidief ziekte
2037 vindt plaats middels anamnese, lichamelijk onderzoek en beperkt laboratoriumonderzoek bestaande
2038 uit bloedbeeld, machine differentiatie en chemie. De bijdrage van laboratoriumonderzoek in de
2039 follow-up is echter beperkt. Bij patiënten die in de hals bestraald zijn dient jaarlijks het TSH vervolgd
2040 te worden. Verder dienen testosteron en oestrogeen levels met name bij jonge patiënten die met
2041 intensieve chemotherapie behandeld zijn vervolgd te worden (Ng et al. Blood 2014). Gezien de goede
2042 vooruitzichten na het bereiken van een complete remissie en de zorgen mbt stralingsexposure is er
2043 geen plaats voor routinematig beeldvorming gedurende de follow-up (Barrington JCO 2014, Jakobsen
2044 Br J Haematol 2016, Cheson JCO 2017).

2045

2046 **Referenties:**

2047 • Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response
2048 assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant
2049 Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014; 32: 3048–3058.

2050 • Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging,
2051 and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.
2052 J Clin Oncol 2014; 32: 3059–3068.

2053 • Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, Linderoth J, Mylam KJ, Molin D, Johnsen HE,
2054 Bøgsted M, Jerkeman M, El-Galaly TC. No survival benefit associated with routine
2055 surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-
2056 based observational study. Br J Haematol. 2016 Apr;173(2):236-44.

2057 • Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on
2058 late effects. Blood 2014; 124: 3373–3379

2059 **Appendices**

2060 **Appendix A – Acquisitie en reconstructie technieken FDG-PET/CT**

2061
2062 De betrouwbaarheid van de visuele en kwantitatieve beoordeling is afhankelijk van een goede
2063 voorbereiding van de patiënt, scan acquisitie en reconstructie, kwaliteit en calibratie van de scanner.
2064 Door een ‘partial volume effect’ kan in kleine laesies de metabole activiteit worden onderschat en de
2065 gebruikte reconstructie techniek kan dit beïnvloeden. Dit kan de Deauville score en kwantificatie
2066 compromitteren. Ook gebruik van specifieke reconstructie methoden zoals de point spread factor kan
2067 van invloed zijn op de Deauville score. Omdat verandering in behandeling wordt gebaseerd op
2068 bevindingen op de FDG-PET/CT zal een gestandaardiseerde reconstructie techniek, de EANM-richtlijn
2069 voor “tumour imaging version 2.0” en het daarmee geassocieerde PET/CT-accreditatie programma
2070 EARL, moeten worden gebruikt. Dit is niet alleen van belang voor goede respons evaluatie van een
2071 patiënt met dezelfde scanner maar ook om een respons te kunnen bepalen wanneer de scans met
2072 verschillende scanners zijn gemaakt (Boellaard EJNMMI 2015). Nieuwe reconstructie technieken, met
2073 vaak als doel een betere laesie detectie, dienen altijd eerst gevalideerd te worden voor beoordeling
2074 van lymfomen voordat deze gebruikt kunnen worden omdat deze reconstructies tot een andere
2075 score met de Deauville criteria en interpretatie van therapie respons kunnen leiden (Barrington SF,
2076 Sulkin T, Forbes A, Johnson PWM. All that glitters is not gold - new reconstruction methods using
2077 Deauville criteria for patient reporting. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Feb;45(2):316-317.)

2078
2079 Scan protocol

2080
2081 Naast de FDG PET met een low-dose CT kan een CT met hoge effectieve stralingsdosis worden
2082 gemaakt. Dit betreft een CT met intraveneus en oraal contrast. Voor stadieringsonderzoek dient
2083 naast de FDG-PET/CT deze CT met hoge stralingsdosis en contrast verricht te worden.

2084
2085 Het scanbereik bevat de schedelbasis t/m mid-femur, een groter scanbereik kan verkozen worden
2086 wanneer daar een indicatie voor is. De patiënt dient bij voorkeur in bestralingshouding te liggen. De
2087 overige parameters zijn terug te vinden in de ‘FDG PET/CT: EANM procedure richtlijn voor tumor
2088 beeldvorming: versie 2.0’.

2089

2090 Appendix B – Chemotherapieschema

2091

2092 Disclaimer: ondanks dat onderstaande therapieschema's met zorgvuldigheid zijn opgesteld is de
2093 werkgroep niet verantwoordelijk voor eventuele onvolkomenheden

2094 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

2095 Er vindt geen uitstel of modificatie van de dosering plaats op geleide van het bloedbeeld. Ook worden geen

2096 hematopoietische groeifactoren (G-CSF) gebruikt

2097

2098 Escalated BEACOPP

2099 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

2100

2101 Het is verplicht om bij de escalated BEACOPP toe te voegen:

- 2102 • G-CSF: peg-filgrastim (Neulasta, 6 mg, één injectie op dag 4).
- 2103 • PCP profylaxe: 2dd 960 mg cotrimoxazol wekelijks op za en zondag of 1dd 480mg, tot 1
2104 maand na de volledige behandeling
- 2105 • Gram negatieve profylaxe ciprofloxacine 2dd 500 mg p.o.

2106

2107 De volgende Escalated BEACOPP wordt gegeven op dag 22 van de voorafgaande kuur, mits het
 2108 bloedbeeld is hersteld boven de volgende kritische waarden:

- 2109 • Leuco's > 2.5 x10⁹/l
- 2110 • Neutrofiële granulocyten > 1.5 x10⁹/l
- 2111 • Thrombo's > 80 x10⁹/l

2112 Indien het bloedbeeld niet is hersteld volgt uitstel van de kuur en controle van het bloedbeeld na 3,
 2113 7, 10 en 14 dagen. Zodra het bloedbeeld is hersteld boven de kritische waarden, dan volgt de
 2114 volgende kuur. Dosis aanpassing van esc BEACOPP vindt plaats op basis van een of meer van de
 2115 volgende CTCAE toxiciteit criteria:

- 2116 • Leukopenie graad 4 (<1.0 x 10⁹/l) langer dan 4 dg
- 2117 • Thrombopenie graad 4 (< 25 x 10⁹/l)
- 2118 • Infectie graad 4
- 2119 • Andere graad 4 toxiciteit, b.v. mucositis
- 2120 • Uitstel van meer dan 2 week door onvoldoende herstel bloedbeeld

2121 Reductie wordt gegeven volgens het de-escalatie schema volgens onderstaande tabel. NB indien
 2122 eenmaal een lager dose-level is gegeven, dan niet bij een volgende kuur weer escaleren.

2123 Bleomycine en vincristine worden op dag 8 gegeven onafhankelijk van de bloedwaarden. Bij non-
 2124 hematologische toxiciteit (koorts, infectie) worden de bleomycine en vincristine op dag 8 weggelaten
 2125 en na herstel (graad 1) hervat bij de volgende cyclus.
 2126

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

2127 CHOP

CHOP-21: frequentie 1 x per 3 weken			
Cyclofosfamide	750 mg/m ²	i.v.	Dag 1
Doxorubicine	50 mg/m ²	i.v.	Dag 1
Vincristine	1,4 mg/m ²	i.v., max 2 mg	Dag 1
Prednisolon	100mg	p.o.	Dag 1 t/m 5

2128

2129 **DHAP**

DHAP: frequentie 1 x per 3 weken			
Cisplatin	100 mg/m ²	i.v.	Dag 1
Cytarabine	2000 mg/m ² - 2dd -	i.v.	Dag 2
Dexamethason	40 mg	i.v.	Dag 1 t/m 4

2130 G-CSF wordt toegediend op dag 5

2131 **GDP**

GDP: frequentie 1 x per 3 weken			
Cisplatin	75 mg/m ²	i.v.	Dag 1
Gemcitabine	1000 mg/m ²	i.v.	Dag 1 en dag 8
Dexamethason	40 mg	p.o.	Dag 1 t/m 4

2132 G-CSF wordt toegediend op dag 9

2133 Appendix C – Radiotherapeutische technieken

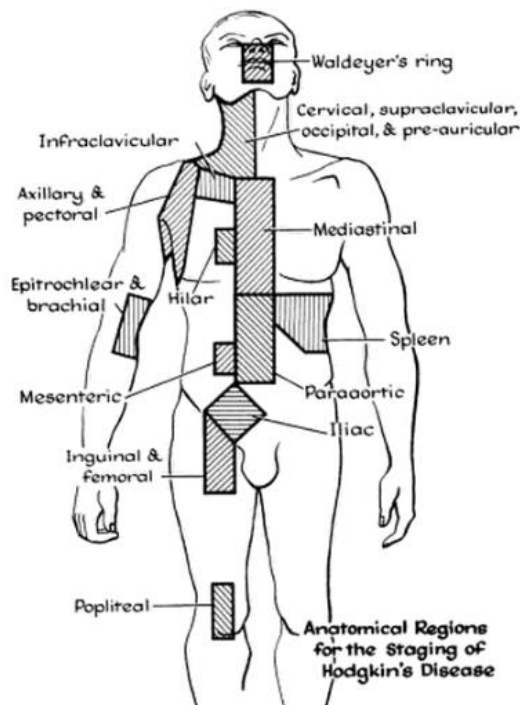
2134 HOVON richtlijn HL 2017

2135 Radiotherapie

2136

2137 Principes en toelichting

2138 De radiotherapeutische behandeling van het HL kent een lange geschiedenis. HL is heel gevoelig voor
2139 bestraling en de vroegste toepassingen van bestraling van HL leidde tot controle van de ziekte in het
2140 bestraalde gebied. De recidieven werden gezien buiten het bestraalde gebied. Technische
2141 verbetering van bestralingsapparatuur maakte het mogelijk om grote delen van het lichaam te
2142 bestralen. Dit leidde tot de klassieke bestralingsvelden zoals ‘mantelveld’-bestraling en omgekeerde
2143 ‘Y’-bestraling. Werden deze velden gecombineerd dan spreekt men van ‘total nodal irradiation’
2144 ((bestraling van mantelveld + para-aortale klieren + para-ilicale klieren + liesklieren + milt(hilus)) of
2145 ‘subtotal nodal irradiation’ (bestraling van mantelveld + para-aortale klieren + milt(hilus)).¹
2146 Effectieve chemotherapie maakte het onnodig om grote gebieden electief te bestralen en de
2147 bestralingsvelden werden verkleind naar bestraling van aangedane lymfklierregio’s zoals
2148 gedefinieerd in 1965 tijdens het ‘International Symposium on Hodgkin’s Disease’ te Rye, New York.²



2149

2150 Deze bestralingsstrategie werd ‘involved field radiotherapy’ (= IFRT) genoemd en betrof dus

2151 bijvoorbeeld bestraling van een oksel of het mediastinum.

2152 Indien patiënten alleen behandeld worden met chemotherapie worden recidieven met name gezien

2153 in oorspronkelijk aangedane klieren.^{3,4} Dit gegeven en de noodzaak om zowel de acute als late

2154 toxiciteit te verminderen heeft geleid tot het principe van bestraling van alleen de aangedane

2155 lymfklieren (‘involved node radiotherapy’ = INRT).^{5,6} Hierbij wordt ervan uitgegaan dat sub-klinische

2156 ziekte (of deze nu dicht bij de zichtbaar aangedane lymfklieren aanwezig was of op grote afstand

2157 daarvan) afdoende wordt behandeld met systeemtherapie. Dit vergt echter wel een zeer

2158 nauwkeurige en zorgvuldige voorbereiding van de bestraling die begint voorafgaande aan de start

2159 van de chemotherapie (CT-scan en PET-scan in bestralingshouding).

2160 Is de nauwkeurigheid (bijvoorbeeld door logistieke problemen) die noodzakelijk is voor het kunnen
2161 geven van INRT niet haalbaar dan wordt tegenwoordig ook wel ‘involved site radiotherapy’ (= ISRT)
2162 toegepast.^{7,8} Ruimere marges zorgen er dan voor dat er geen initieel aangedane lymfklieren gemist
2163 worden door de bestraling, maar de marges zijn dan weer niet zo groot dat er sprake is van IFRT.
2164 Vooralsnog heeft deze beperking van de bestralingsvolumes niet geleid tot een toename van
2165 locoregionale recidieven.⁹
2166 INRT leent zich bij uitstek om te bestralen middels moderne bestralingstechnieken zijnde IMRT
2167 (‘intensity modulated radiotherapy’) en VMAT (‘volumetric modulated arc therapy’). Door statische
2168 intensiteit gemoduleerde bestralingsbundels (IMRT) of door 1 of meerdere dynamische
2169 gemoduleerde bestralingsbogen (VMAT) is het mogelijk om het doelgebied conformeel te bestralen;
2170 waarbij de omliggende normale structuren zoveel mogelijk gespaard blijven. Bij een deel van de
2171 patiënten met mediastinale ziekte is een andere manier om belasting van gezond weefsel (m.n. hart)
2172 te beperken, bestraling in diepe inspiratie (zogenaamde “deep inspirational breath hold”).¹⁰ Naar
2173 verwachting zal er in de toekomst ook gebruik gemaakt worden van bestraling met protonen om de
2174 belasting van gezond weefsel zo veel mogelijk te beperken.¹¹ Eind 2017 zijn in Nederland ook
2175 protonen beschikbaar waarbij een verdere significante dosisreductie mogelijk is.
2176 Verder is aangetoond dat het niet alleen mogelijk is om bestralingsvolumes te beperken, maar ook
2177 om de bestralingsdosis te verlagen (¹²; Thomas, H9F in press IJROBP 2017). Van groot belang is dan
2178 wel dat de keuze van de systemische behandeling gebaseerd is op de aan- of afwezigheid van
2179 zogenaamde risicofactoren ¹³; verwijzing naar behandelmodule toevoegen).

2180

2181 Indicatie

2182 Curatief:

- 2183 • INRT/ISRT als onderdeel van combinatie behandeling (klassiek HL)
 - 2184 ○ beperkte stadia (stadia I en II): de strategie die hierbij gevolgd wordt is dat door
 - 2185 beperkte chemotherapie met beperkte radiotherapie te combineren de toxiciteit van
 - 2186 beide modaliteiten zo miniem mogelijk blijft. Ofschoon het vervangen van het IFRT
 - 2187 principe door het INRT-principe niet gerandomiseerd onderzocht is in een grote
 - 2188 klinische trial, laten de resultaten van de H10 trial⁴ zien dat INRT veilig kan worden
 - 2189 toegepast: de zeer goede PFS na beperkte chemotherapie in combinatie met INRT is
 - 2190 zeker net zo goed als, dan wel beter dan de PFS gezien in historische controles.
 - 2191 Indien de INRT vervangen wordt door 2 extra chemotherapie-kuren (ABVD) zijn de
 - 2192 kansen op ziektevrije overleving lager.
 - 2193 ○ Uitgebreide stadia (stadia (II)III – IV): chemotherapie is het hoofdbestanddeel van de
 - 2194 behandeling. Bij onvoldoende response (beperkte PET-positieve (Deauville 4,5) ziekte
 - 2195 na afloop van de chemotherapie) wordt bestraling van restafwijkingen waarin nog
 - 2196 metabole restactiviteit wordt aangetoond ingezet om alsnog een complete remissie
 - 2197 te verkrijgen.¹⁴
- 2198 • IFRT als enige therapie (nodulair paraganuloom; stadium I en beperkte stadia II). Het
- 2199 nodulair paraganuloom is een aparte entiteit die weinig frequent voorkomt. Er bestaan geen
- 2200 gerandomiseerde studies over de beste behandeling. Goede resultaten worden bereikt met
- 2201 IFRT bij stadium I en beperkte stadia II. Omdat bestraling in deze situatie de enige
- 2202 behandelmodaliteit is, is er geen plaats¹⁴ voor INRT. Alhoewel ISRT bij de bestraling van
- 2203 nodulair paraganuloom wordt toegepast zijn er geen data die bewijzen dat ISRT veilig de
- 2204 IFRT kan vervangen.¹⁵

- 2205 • Radiotherapie in recidief setting:
- 2206 ○ INRT in principe na (en een enkele keer voor) autologe bloedstamceltransplantatie;
- 2207 individualiseren, sterk afhankelijk van eerdere bestraling, uitgebreidheid van recidief;
- 2208 ervaren toxiciteit.
- 2209 ○ In principe worden patiënten met een recidief HL behandeld met (intensieve
- 2210 systemische therapie). IFRT zou overwogen kunnen worden als enige behandeling bij
- 2211 beperkt recidief (indien patiënten niet in aanmerking komen voor systemische
- 2212 therapie).¹⁶
- 2213 ○ INRT als onderdeel van combinatie therapie bij patiënten die niet in aanmerking
- 2214 komen voor autologe SCT.
- 2215 • Palliatief: In palliatieve setting kunnen klachten gevende lokalisaties bestraald worden.

2216

2217 Vorbereiding

- 2218 • Hoofd/hals masker bij lokalisaties in hals / hoog thoracaal.
- 2219 • Bestralen met ingehouden adem ('breath hold').^{10, 17} In geselecteerde gevallen. Doel:
- 2220 • Supra-diafragmaal: meer sparen van longen en hart; kleinere marges.
- 2221 • Infra-diafragmaal: kleinere marges bij lokalisaties in de bovenbuik.
- 2222 • CT-simulatie pre-chemotherapie in bestralingshouding + i.v. contrast
- 2223 • FDG-PET/CT pre-chemotherapie (in bestralingshouding optioneel)
- 2224 • CT-simulatie post-chemotherapie in bestralingshouding + i.v. contrast
- 2225 • Match post-chemotherapie CT-sim met CT-sim + FDG-PET/CT pre-chemotherapie

2226

2227 Intekening en marges^{5, 6, 8}

2228

2229 **Definitie van behandelvolumina INRT/ISRT stadium I en II:**

- 2230 • 'GTV (Gross Tumor Volume) pre-chemotherapie': dit betreft de pathologische nodale en
- 2231 extra-nodale uitbreiding van de ziekte zoals vastgelegd bij presentatie voorafgaande aan de
- 2232 therapie.
- 2233 • 'CTV (Clinical Target Volume) post-chemotherapie': dit betreft het 'GTV – prechemotherapie'
- 2234 aangepast aan de "post-chemotherapie situatie". In dit CTV worden opgenomen de bij
- 2235 presentatie aangedane lokalisaties, inclusief de restant-lesies na chemotherapie; maar op
- 2236 hun plaats teruggekeerde normale structuren worden uitgesloten (voorbeeld: longweefsel
- 2237 wordt niet in het CTV opgenomen als dit door regressie van mediastinale lymfklieren in het
- 2238 'GTV pre-chemotherapie' is komen te liggen.
- 2239 • 'PTV (Planning Target Volume)': 'CTV post-chemotherapie' + marge. Marges variëren van 0.5
- 2240 tot 1.5-2 cm afhankelijk van immobilisatie (masker, breath hold), beweeglijkheid van het
- 2241 doelgebied en bestralingsverificatie (CBCT). Bij bewegende CTV's (met name door
- 2242 ademhaling) is het wenselijk de positie van het CTV te bepalen met een 4D-CT en daarop het
- 2243 CTV aan te passen. Dit aangepaste CTV heet dan ITV (Internal Target Volume).

2244

2245 **Definitie van behandelvolumina restafwijkingen stadium (of II zie boven) III en IV:**

- 2246 • 'GTV (Gross Tumor Volume) pre-chemotherapie': dit betreft metabool actieve
- 2247 restafwijkingen van de ziekte zoals vastgelegd bij evaluatie na afloop van de systemische
- 2248 therapie.

- 2249
- ‘CTV (Clinical Target Volume) post-chemotherapie’: dit betreft de restafwijking zoals
2250 zichtbaar op de CT-scans zoals vastgelegd bij evaluatie na afloop van de systemische therapie
2251 (met daarin de metabool actieve restafwijking(en)).
 - ‘PTV (Planning Target Volume)’: ‘CTV post-chemotherapie’ + marge. Marges variëren van 0.5
2252 tot 1.5-2 cm afhankelijk van immobilisatie (masker, breath hold), beweeglijkheid van het
2253 doelgebied en bestralingsverificatie (CBCT) . Bij bewegende CTV’s (met name door
2254 ademhaling) is het wenselijk de positie van het CTV te bepalen.
2255
2256

2257 **Organs at risk**

2258 Alle zogenaamde “organs at risk” moeten worden ingetekend worden (voor zover mogelijk m.b.v.
2259 bestaande intekenatlassen bv hart¹⁸).

2260

2261 Dosisvoorschrift

2262 Afhangelijk van gevolgd onderdeel van de richtlijn: 20, 26, 30 of 36 Gy; fractie-dosis: 2 Gy. Weinig
2263 bekend over effect fractie-grootte en overall treatment time, maar meest gebruikelijk is de bestraling
2264 5 fracties per week te geven.
2265

2266 Bestralingstechniek/planning

2267 Bestralen volgens het ALARA principe (“As Low As Reasonably Achievable”).

2268 Van belang is dat richtlijnen voor gezonde weefsels voor behandeling van patiënten met solide

2269 tumoren niet zondermeer doorgetrokken mogen worden naar patiënten met een hodgkinlymfoom.

2270 Patiënten met een hodgkinlymfoom zijn veelal aanzienlijk jonger ten tijde van behandeling en gezien

2271 de relatief lage tumordosis is het met moderne technieken meestal meer sparing haalbaar.

2272 Zie voor overzichten m.b.t. tolerantie van normale organen respectievelijk late effecten, artikelen

2273 door Emami,^{19,20} en Hodgson²¹ en eventueel de onderbouwing van BETER richtlijnen

2274 (www.richtlijndatabase.nl).

2275

2276 **Hart:**

2277 Radiatie-gerelateerde aandoeningen van het hart zijn onder andere coronair lijden, cardiomyopathie

2278 en hartfalen, klepgebreken en pericarditis. Anthracycline-houdende chemotherapie veroorzaakt met

2279 name cardiomyopathie en hartfalen. Epidemiologische studies onder overlevenden van

2280 Hodgkinlymfoom laten een 2 tot 8 keer verhoogd risico op overlijden ten gevolge van een cardiale

2281 oorzaak zien en een 2 tot 5 keer verhoogd risico op het voorkomen van¹⁸ een aantal hart- en

2282 vaatziekten vanaf circa 10 jaar na behandeling. Een groot deel van de patiënten ontwikkelt meer dan

2283 1 hartziekte. Gerapporteerde aantallen extra sterfgevallen aan hartziekten variëren tussen 6 en 70

2284 per 10.000 persoonsjaren, onder andere afhankelijk van de samenstelling van de

2285 onderzoekspopulatie en de duur van de follow-up.

2286 De mate waarin late effecten van behandeling voor Hodgkinlymfoom optreden hangt af van

2287 verschillende behandelingsfactoren zoals totale bestralingsdosis, fractiegrootte, bestraald volume en
2288 wel/geen combinatie met cardiotoxische chemotherapie.²² +

2289 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculaire_schade_na_hodgkinlymfoom/risicofactoren_hvz_na_hodgkinlymfoom.html#onderbouwing).

2291 Bij mantelveldbestraling werd pericarditis regelmatig gezien met name in de periode dat er nog geen

2292 goede systemische behandeling beschikbaar was, waardoor grotere bestralingsvelden nodig waren.

2293 Met moderne behandelingsregimes komt pericarditis bijna niet meer voor. In studies van patiënten

2294 behandeld voor slokdarmkanker wordt een frequentie gerapporteerd van <15 % bij V30 < 46% en
2295 een mean heart dose (MHD)< 26 Gy .¹⁹
2296 Inmiddels is uit een aantal patiënt-controle onderzoeken onder Hodgkinlymfoom patienten gebleken
2297 dat er een lineaire relatie is tussen gemiddelde hartsdosis en het risico op ischemische hartziekten als
2298 eerste hartziekte en dat er een niet lineaire relatie is tussen gemiddelde hartsdosis en het risico op
2299 hartfalen als eerste hartziekte en tussen dosis op hartkleppen en het risico op een
2300 hartklepafwijkingen als eerste hartziekte.²³⁻²⁵
2301
2302 Onder ander op basis van deze onderzoeken worden de volgende maximale streefwaardes
2303 geadviseerd:
2304 • MHD <15-20Gy
2305 • Dosis op hartkleppen <20Gy
2306
2307 Dosimetriestudies laten zien dat bij behandeling van patiënten met een beperkt stadium HL middels
2308 moderne bestraling volgens INRT/ISRT principes, een MHD van minder dan 10 Gy meestal haalbaar is
2309 ^{26, 27} terwijl een klassiek mantelveld (voorgeschreven dosis 36 Gy/18 fracties) leidt tot een MHD van
2310 circa 28.²⁶
2311 Bij patiënten met chemotherapie refractaire ziekte of recidief Hodgkinlymfoom wordt de
2312 behandeling geïndividualiseerd en worden veelal hogere dosis op de gezonde weefsels geaccepteerd.
2313 Verder is van belang dat ook patiëntgebonden factoren zoals leeftijd ten tijde van de behandeling en
2314 erfelijke eigenschappen van belang kunnen zijn. Zo zijn bijvoorbeeld de risico's op hart- en
2315 vaatziekten het meest verhoogd bij patiënten die behandeld zijn op jonge leeftijd en blijken mensen
2316 met bepaalde genetische eigenschappen gevoeliger voor het ontwikkelen van anthracycline
2317 gerelateerde hartschade.²⁸
2318
2319 **Longen:** Het risico op radiatiepneumonitis hangt samen met de bestralingsdosis en het bestraalde
2320 volume. Algemeen geaccepteerde parameters zijn met name de gemiddelde longdosis (mean lung
2321 dose=MLD) en het volume dat tenminste 5 Gy respectievelijk 20 Gy krijgt. Zo rapporteren Koh et al²⁹
2322 een significant verhoogd risico op een RTOG graad 2 of hoger pneumonitis bij een V20≥33.5% en een
2323 MLD≥13.5 Gy (10-25% vs. 3% overall).²⁹
2324 In de literatuur worden verschillende adviezen met betrekking tot dosis gegeven:
2325 Ref. Koh 2006²⁹: V20 < 36-40%, MLD < 14-16 Gy
2326 Ref. Fox 2012³⁰: V20 < 33.5 %, MLD < 13.5 Gy
2327 Ref. Pinnix 2015³¹: V20 < 30%, V15 < 35%, V10 < 40% en V5 < 55%, MLD < 13.5 Gy
2328 In deze richtlijn is gekozen voor de volgende maximale streefwaardes: V5 < 55%, V20 < 30%, MLD <
2329 13.5 Gy.
2330 Indien dosis >30 Gy dan ontstaat er op die plaats in de long permanente fibrose.
2331
2332 **Myelum:** de tolerantie-dosis van het myelum voor bestraling is hoger dan de doses die voor HL
2333 gebruikt worden. Toch is voorzichtigheid geboden bij de toepassing van IMRT/VMAT. Gelet moet
2334 worden dat er geen maximum in het myelum terecht komt. Verder is het van belang om het myelum
2335 zo veel mogelijk te sparen. Dit om het teken van Lhermitte³² te voorkomen. Bij bestraling dmv een
2336 klassiek mantelveld trad dit verschijnsel heel regelmatig op. Met moderne bestralingstechnieken,
2337 waarbij het myelum zoveel mogelijk gespaard blijft, wordt het nog maar zelden gezien.
2338

2339 **Mammae:** inductie mammacarcinoom door bestraling. Het risico op mammacarcinoom is bij
2340 blootstelling van borstweefsel aan bestraling bij vrouwen onder de 40 jaar aanzienlijk verhoogd. Zo
2341 worden in een onderzoek bij patiënten behandeld voor HL voor 1995 een standardized incidence
2342 ratio van 1,3-17,9 en een absoluut excess risico van 1,1-57,0 per 10.000 patiënten per jaar
2343 gerapporteerd. De cumulatieve incidentie varieerde hierbij van 4,5% na 20 jaar follow-up tot meer
2344 dan 30% na 40 jaar follow-up.³³ (zie figuur 1 en 2)

2345 Factoren die het risico op mammacarcinoom beïnvloeden, zijn:

- 2346 • Leeftijd ten tijde van behandeling. Hoger risico bij jongere vrouwen. Boven de 40 jaar ten
2347 tijde van bestraling, is er geen toegenomen risico meer.
- 2348 • Bestralingsdosis. Er is een lineaire relatie tussen het risico op borstkanker en de dosis op deel
2349 van de borst, waar borstkanker ontstaan is.³⁴ Er zijn echter geen studies die een relatie
2350 aantonen tussen het risico op borstkanker en gemiddelde borstdosis.
- 2351 • Bestralingsvolume. In studies waarbij patiënten behandeld werden met klassieke
2352 bestralingsvelden en bestralingstechnieken worden aanzienlijk lagere risico's gezien bij
2353 beperktere bestralingen.³³ Voor moderne bestralingstechnieken zijn nu nog slechts
2354 gemodelleerde gegevens beschikbaar.
- 2355 • Chemotherapie. Gonadotoxische alkylerende cytostatica verlagen mogelijk het door
2356 radiotherapie verhoogde risico op mammacarcinoom bij behandeling voor de leeftijd van 30
2357 jaar, als gevolg van een premature menopauze

2358
2359 Er zijn geen internationaal erkende streefwaarden voor borstweefsel voor vrouwen die worden
2360 bestraald voor hun 40^{ste} jaar. Er zijn instituten die een streefwaarde voor gemiddelde borstdosis van
2361 4 Gy hanteren.

2362
2363 Indien er sprake is van een sterk verhoogd risico op inductie van borstkanker kan dit ertoe leiden dat
2364 het advies is om jonge vrouwen, indien mogelijk, niet te bestralen. Dit doet zich bijvoorbeeld voor
2365 indien er 5 klierstations zijn aangedaan bij een vrouw van <30-35 jaar). Zie ook paragraaf in
2366 behandelmodule: "RT op voorhand niet wenselijk." De consequentie is dan dat de intensiteit van de
2367 chemotherapie zal moeten worden aangepast. Indien bestraling toch gewenst is dienen de mammae
2368 zoveel mogelijk gespaard blijven. Zie figuur 3.

2369 **Milt:** functioneel a-spleen indien 'mean spleen dose' > 18 – 20 Gy. Vaccinatie-protocol (zie
2370 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/miltschade_na_hodgkinlymfoom/miltschade_na_hodgkinlymfoom_-_startpagina.html).

2371 **Lever:** RILD (Radiation induced liver disease): < 5% indien 'mean liver dose' ≤ 30 Gy bij patiënten
2372 zonder pre-existente leverziekte.

2373 **Nieren:** RIRD (Radiation induced renal dysfunction): < 5% indien 'mean kidney dose' van 1 nier < 18 –
2374 20 Gy blijft.

2375 **Ovaria/testikels:** Indien bestraling op bekken of liezen leidt tot blootstelling van de ovaria of testikels
2376 aan bestraling tot een dosis van >2Gy bestaat er een risico op vermindering van fertiliteit en wellicht
2377 zelfs infertiliteit. Tegenwoordig wordt er echter slechts zelden bestraling gegeven op bekken/liezen.

2378 Parotiden: Indien de gemiddelde dosis beide parotiden >25 Gy, is de kans op blijvende ernstige
2379 droogheid van de mond >20%.

2380

2381

2382

2383 **Tabel: Maximale streefwaarden voor gezonde weefsels ('organs at risk' = OAR) voor primaire**
 2384 **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

2385
 2386 *Betere sparing door protonen*
 2387 Eind 2017 zijn in Nederland ook protonen beschikbaar waarbij een verdere significante dosisreductie
 2388 in kritieke normale organen mogelijk is bij identieke coverage van het te bestralen gebied. Dit is
 2389 reeds aangetoond voor passieve scatterbeam techniek en kan zeer waarschijnlijk nog verbeterd
 2390 worden door gebruik van scannende techniek(spotscanning) (IMPT). Deze laatste techniek wordt
 2391 geïnstalleerd in Groningen en Delft. Door het maken van een fotonen plan en een protonenplan kan
 2392 de dosis verdeling in met name kritische organen worden vergeleken en gekozen worden voor het
 2393 beste plan (model-based approach). Voor geselecteerde gevallen zal in de toekomst verwijzing
 2394 mogelijk zijn naar een protonencentrum in Nederland.

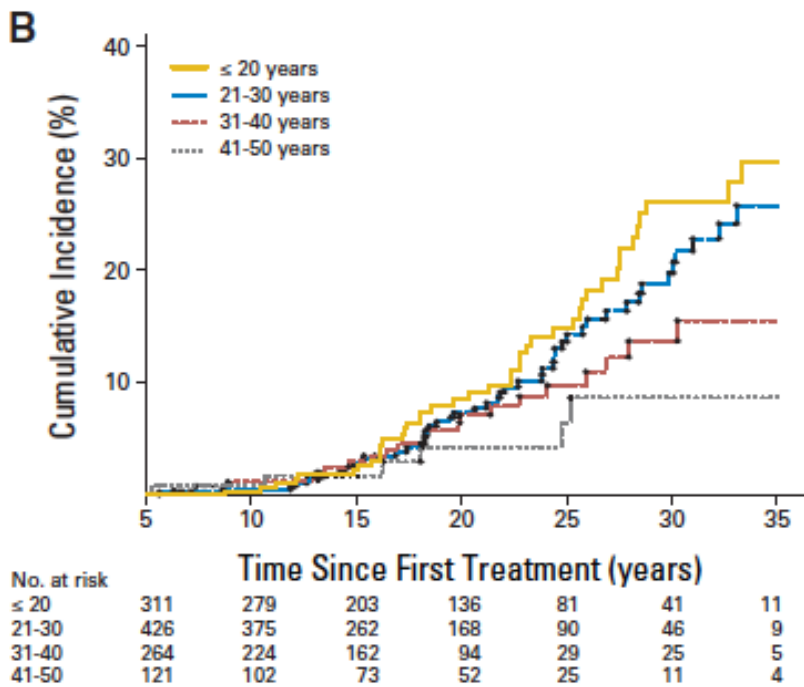
2395
 2396 Literatuur

- 2397
 2398
 2399 1. Kaplan HS. Hodgkin's disease: biology, treatment, prognosis. Blood. 1981;57(5):813-22.
 2400 2. Kaplan HS, Rosenberg SA. The treatment of Hodgkin's disease 1. MedClinNorth Am.
 2401 1966;50(6):1591-610.
 2402 3. Shahidi M, Kamangari N, Ashley S, Cunningham D, Horwich A. Site of relapse after
 2403 chemotherapy alone for stage I and II Hodgkin's disease. Radiother Oncol. 2006;78(1):1-5.
 2404 4. Andre MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron
 2405 Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final
 2406 Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017;35(16):1786-94.

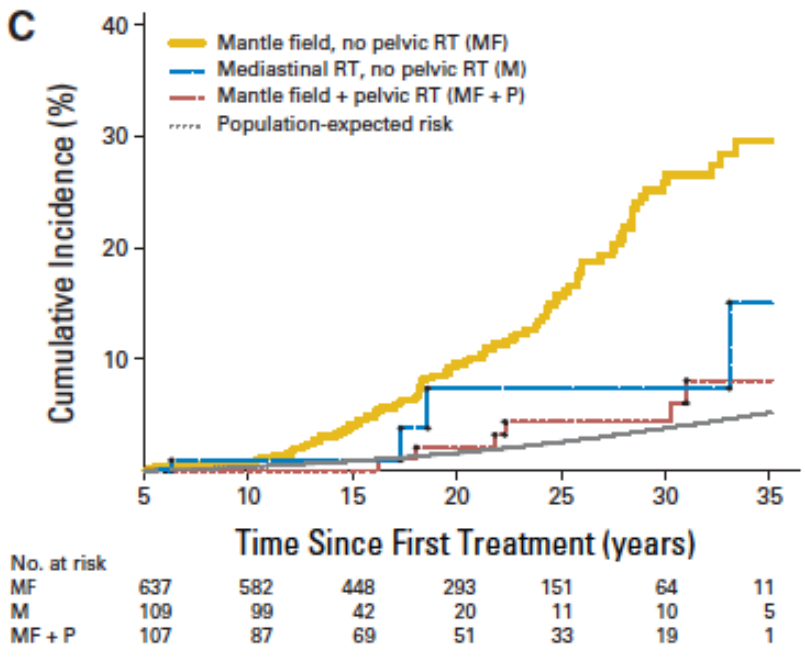
- 2407 5. Girinsky T, Specht L, Ghalibafian M, Edeline V, Bonniaud G, van der MR, et al. The conundrum
2408 of Hodgkin lymphoma nodes: to be or not to be included in the involved node radiation fields. The
2409 EORTC-GELA lymphoma group guidelines. *RadiotherOncol*. 2008;88(2):202-10.
- 2410 6. Girinsky T, van der MR, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, et al. Involved-node
2411 radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines.
2412 *RadiotherOncol*. 2006;79(3):270-7.
- 2413 7. Kumar A, Casulo C, Yahalom J, Schoder H, Barr PM, Caron P, et al. Brentuximab vedotin and
2414 AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma.
2415 *Blood*. 2016;128(11):1458-64.
- 2416 8. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern Radiation
2417 Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma
2418 Radiation Oncology Group (ILROG). *IntJ RadiatOncol Biol Phys*. 2014.
- 2419 9. Maraldo MV, Aznar MC, Vogelius IR, Petersen PM, Specht L. Involved node radiation therapy:
2420 an effective alternative in early-stage hodgkin lymphoma. *IntJ RadiatOncol Biol Phys*.
2421 2013;85(4):1057-65.
- 2422 10. Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, et al. Prospective phase
2423 II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold.
2424 *Acta Oncol*. 2015;54(1):60-6.
- 2425 11. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Latif N, Dang NH, Lynch J, et al. Effective dose reduction to
2426 cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma.
2427 *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):449-55.
- 2428 12. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment
2429 intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *NEngJ Med*. 2010;363(7):640-52.
- 2430 13. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and
2431 dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma:
2432 final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J ClinOncol*. 2010;28(27):4199-206.
- 2433 14. Kriz J, Reinartz G, Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Haverkamp H, et al. Relapse analysis of
2434 irradiated patients within the HD15 trial of the German Hodgkin Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol
2435 Phys*. 2015;92(1):46-53.
- 2436 15. Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma.
2437 *Blood*. 2013;122(26):4182-8.
- 2438 16. Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M, et al. Salvage radiotherapy in
2439 patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German
2440 Hodgkin Lymphoma Study Group. *J ClinOncol*. 2005;23(7):1522-9.
- 2441 17. Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, Beaudre A, Blanchard P, el Nembr M, et al. Dosimetric
2442 benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold
2443 technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.
2444 2012;82(4):1522-7.
- 2445 18. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and
2446 validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast
2447 cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(1):10-8.
- 2448 19. Emami B. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. . *Reports of Radiotherapy and
2449 Oncology*. 2013;1(1):35-48.
- 2450 20. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal
2451 tissue to therapeutic irradiation. *IntJ RadiatOncol Biol Phys*. 1991;21(1):109-22.

- 2452 21. Hodgson DC. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma. Hematology
2453 Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:323-9.
- 2454 22. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, et al.
2455 Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. JAMA Intern Med.
2456 2015;175(6):1007-17.
- 2457 23. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol AD, et al. Risk of
2458 valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2015;107(4).
- 2459 24. van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg PJ, et al.
2460 Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and
2461 anthracyclines. Blood. 2017;129(16):2257-65.
- 2462 25. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, et al.
2463 Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin
2464 Lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34(3):235-43.
- 2465 26. Maraldo MV, Brodin NP, Vogelius IR, Aznar MC, Munck Af RP, Petersen PM, et al. Risk of
2466 Developing Cardiovascular Disease after Involved Node Radiotherapy versus Mantle Field for Hodgkin
2467 Lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012.
- 2468 27. Filippi AR, Ragona R, Piva C, Scafa D, Fiandra C, Fusella M, et al. Optimized volumetric
2469 modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary
2470 involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk. Int J Radiat Oncol Biol Phys.
2471 2015;92(1):161-8.
- 2472 28. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Barhdadi A, Dube MP, Al-Saloos H, et al. Pharmacogenomic
2473 prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. J Clin Oncol. 2012;30(13):1422-8.
- 2474 29. Koh ES, Sun A, Tran TH, Tsang R, Pintilie M, Hodgson DC, et al. Clinical dose-volume histogram
2475 analysis in predicting radiation pneumonitis in Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys.
2476 2006;66(1):223-8.
- 2477 30. Fox AM, Dosoretz AP, Mauch PM, Chen YH, Fisher DC, LaCasce AS, et al. Predictive factors for
2478 radiation pneumonitis in Hodgkin lymphoma patients receiving combined-modality therapy. Int J
2479 Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(1):277-83.
- 2480 31. Pinnix CC, Smith GL, Milgrom S, Osborne EM, Reddy JP, Akhtari M, et al. Predictors of
2481 radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and
2482 non-Hodgkin lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(1):175-82.
- 2483 32. Khare S, Seth D. Lhermitte's Sign: The Current Status. Ann Indian Acad Neurol.
2484 2015;18(2):154-6.
- 2485 33. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, et al.
2486 Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation
2487 volumes. J Clin Oncol. 2009;27(26):4239-46.
- 2488 34. Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Cumulative
2489 absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst.
2490 2005;97(19):1428-37.
- 2491
- 2492

2493 Indien figuren geplaatst mogen worden:
 2494 Figuur 1. Uit: De Bruin ML et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower
 2495 risk after smaller radiation volumes. J Clin Oncol. 2009;27(26):4239-46.
 2496 The cumulative incidence of breast cancer (BC) after Hodgkin's lymphoma. (B) Cumulative incidence
 2497 of BC (IBC DCIS) according to age at first treatment. (C) Cumulative incidence of IBC according to
 2498 radiation fields and population-expected risk.
 2499 Gegevens van cohort bestaande uit 1.122 vrouwelijke 5-jaars overlevers van HL behandeld in
 2500 Nederland voor hun 51e jaar tussen 1965 en 1995.



2501



2502

2503

2504

2505 Figuur 2. Uit: Krul IM et al. Breast Cancer Risk After Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma:
 2506 Influence of Gonadal Hormone Exposure. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Nov 15;99(4):843-853.
 2507 doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.016. Epub 2017 Jul18. PubMed PMID: 28888722.
 2508 Patiënt-controle onderzoek genest in cohort van 3.905 5-jaars overlevers behandeld in Nederland
 2509 voor HL tussen 1965 en 2000.

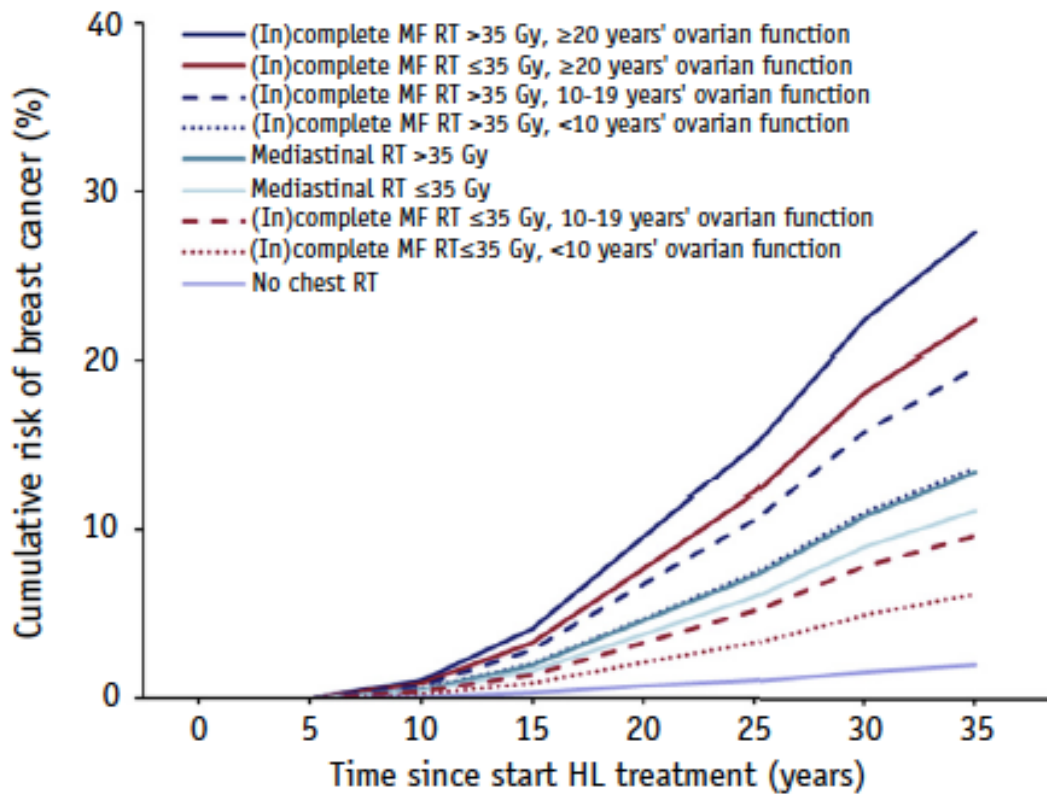
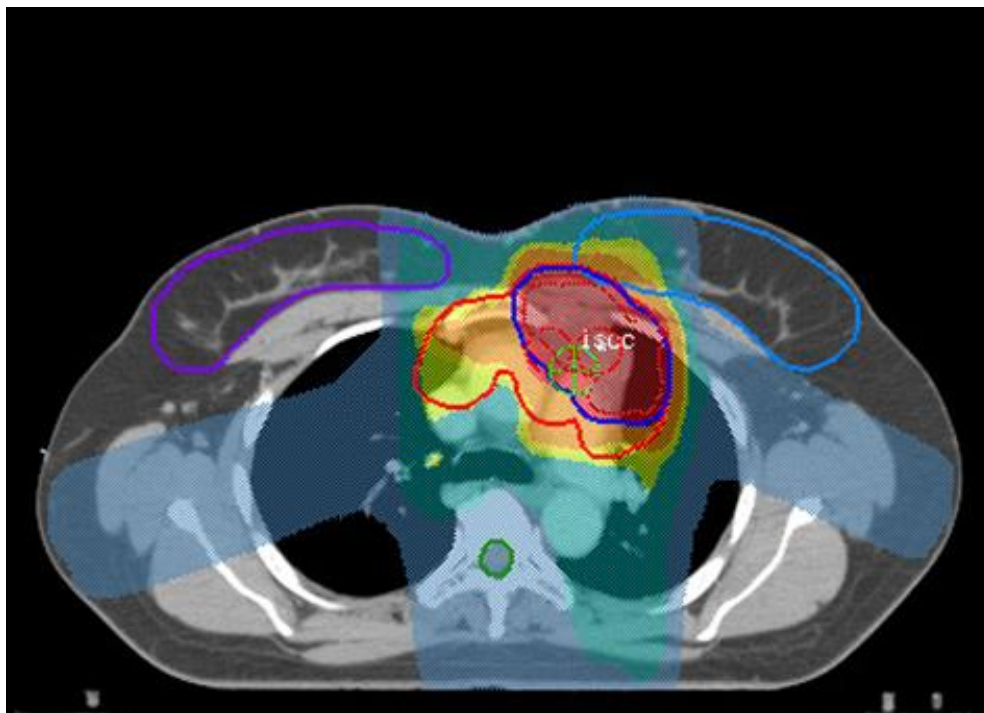


Fig. 2. Cumulative incidence of breast cancer among female Hodgkin lymphoma (HL) survivors according to radiation field, prescribed dose, and duration of post-RT intact ovarian function. *Abbreviations:* MF = mantle field; RT = radiation therapy. The median duration of post-RT intact ovarian function 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.

2510
 2511

2512 Figuur 3
2513



2514
2515
2516