

# Richtlijn Hodgkin lymfoom bij volwassenen HOVON 2019

---

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

Initiatiefnemer: Lymfoomwerkgroep HOVON

Autorisatie: Nederlandse Vereniging voor Hematologie, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, Nederlandse Vereniging van Nucleaire Geneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Autorisatiedatum: 13 november 2019

## **Samenstelling richtlijnwerkgroep:**

- Dr. G.W. van Imhoff, internist-hematoloog (voorzitter), UMCG
- Dr. 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 BIJ VOLWASSENEN

©2019

Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

[www.hovon.nl](http://www.hovon.nl)

[w.i.plattel@umcg.nl](mailto:w.i.plattel@umcg.nl)

# 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 [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose-positron emissie tomografie-scan (FDG-PET-scan) 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/CT-scan) onderscheid gemaakt kan  
8 worden tussen responsieve en minder responsieve ziekte. Derhalve is het niet alleen bij de stadiering  
9 en vaststellen van de remissie status na behandeling, maar ook bij evaluatie van de respons tijdens  
10 het 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 het landelijke 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 eerstelijnsbehandeling van het Hodgkin lymfoom bij patiënten <60 jaar wordt  
46 geëvalueerd door middel van- en gestuurd op een interim FDG-PET/CT-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

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

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

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

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

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"> <li>- FDG-PET/CT-scan met een CT-scan met contrast van hals, thorax en abdomen (bij voorkeur in radiotherapie positie)</li> <li>- Optioneel: staande X-thorax (voor EORTC-classificatie indien onvoldoende duidelijk bij FDG-PET/CT-scan)</li> </ul> Interim beeldvorming (na 2 kuren): <ul style="list-style-type: none"> <li>- FDG-PET/CT-scan (= FDG-PET met low-dose CT-scan)</li> </ul>

	Einde behandeling beperkt stadium: - FDG-PET/CT-scan indien interim FDG-PET/CT-scan positief of onduidelijk  Einde behandeling gevorderd stadium: - FDG-PET/CT-scan <i>onafhankelijk</i> van het interim FDG-PET/CT-scan 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 ziekteactiviteit, 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-scan 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 scanning werd focale beenmergopname in 18% van de patiënten gezien, terwijl 6% een positief  
239 beenmergbipt had. De sensitiviteit van de FDG-PET/CT-scan om beenmerginfiltratie vast te stellen  
240 lijkt op basis van deze studie hoger dan een beenmergbipt. Geen enkele patiënt met een positief  
241 beenmergbipt had beperkt stadium ziekte. Een beenmergbipt zorgde voor upstaging bij 5  
242 patiënten met stadium III ziekte en had derhalve geen invloed op therapiekeuze in dit cohort. In een  
243 systematische review en meta-analyse uit 2014 werden 9 studies met in totaal 955 patiënten  
244 geanalyseerd (Adams et al. Ann Oncol 2014). Zowel sensitiviteit als specificiteit van de FDG-PET/CT-  
245 scan om beenmerginfiltratie vast te stellen was 87-100%. Aangezien een beenmergbipt niet zorgde  
246 voor relevante upstaging, was ook de conclusie van deze meta-analyse dat een FDG-PET/CT-scan het  
247 beenmergbipt kan vervangen. Studies gepubliceerd na deze review toonden vergelijkbare  
248 bevindingen.

249

## 250 **Zoeken en selecteren**

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

254

## 255 **Overwegingen**

256 Gezien de hogere sensitiviteit van een FDG-PET/CT-scan en de beperkte klinische relevantie van een  
257 beenmergbipt is er geen plaats meer voor een beenmergbipt ter stadiering van het HL. Focale  
258 FDG-opname in het beenmerg op de FDG-PET/CT-scan dient beschouwd te worden als  
259 beenmerglokalisatie wanneer andere oorzaken uitgesloten kunnen worden. Bij twijfel en potentiële  
260 gevolgen voor het verdere beleid dient een bipt genomen te worden.

261 Diffuse opname in het beenmerg, met name bij patiënten met B-symptomen en/of anemie wordt  
262 *niet* beschouwd als positief.

263

#### 264 *Referenties*

- 265 • Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Littooi AS, Nievelstein RA.  
266 Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in  
267 detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow  
268 biopsy still necessary? *Ann Oncol.* 2014 May;25(5):921-7.
- 269 • El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ et al. Routine bone marrow biopsy has little or no  
270 therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged  
271 treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4508.
- 272 • Howell SJ, Grey M, Chang J, Morgenstern GR, Cowan RA, Deakin DP, Radford JA. The value of  
273 bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: a review of 955 cases seen  
274 in a regional cancer centre. *Br J Haematol.* 2002;119(2):408
- 275 • Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Constantinou N et al. Development and validation of  
276 a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma.  
277 *Blood.* 2005;105(5):1875  
278

### 279 **Anamnese en lichamelijk onderzoek**

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

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

### 295 **Laboratoriumonderzoek**

296  
297 Laboratoriumonderzoek dient te bestaan uit een volledig bloedbeeld, bezinking, glucose, nier-,  
298 leverfunctie, albumine, LDH. Serologisch onderzoek naar Hepatitis B, C en HIV. Op indicatie dient een  
299 zwangerschapstest verricht te worden.  
300

## 301 **Functieonderzoek**

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

308

## 309 **Beeldvorming**

310

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

318

319

320 *Tabel 2. Beeldvorming ter stadiering en responsevaluatie*

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

321

322

## 323 **Beeldvorming bij diagnose**

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

331 Voor toepassing van goede kwaliteit involved node radiotherapie is het van essentieel belang dat er  
332 een plannings CT-scan wordt verricht in radiotherapie positie voorafgaand aan het starten van

333 chemotherapie. Deze hoge dosis CT-scan met contrast kan in combinatie met de uitgangs FDG-  
334 PET/CT-scan in radiotherapie positie worden verricht.

## 335 **Interim evaluatie**

336 De behandeling voor zowel beperkt als gevorderd HL wordt gestuurd op basis van een interim FDG-  
337 PET/CT-scan na 2 cycli chemotherapie (zie betreffende hoofdstukken voor literatuuronderbouwing).  
338 De FDG-PET/CT-scan dient bij voorkeur zo kort mogelijk voor start van de volgende kuur en minimaal  
339 10 dagen na de laatste chemokuur verricht te worden. Bij ABVD is een interim FDG-PET/CT-scan op  
340 dag 10-14 optimaal, bij escBEACOPP op dag 17 - 21. (Barrington et al, EJMNM 2003; Juweid et al, JCO  
341 2007)  
342 Reconstructie dient plaats te vinden volgens de EARL-reconstructie methode voor visuele  
343 interpretatie volgens de Deauville score (zie hiervoor de tekst over acquisitie en  
344 reconstructie technieken).

## 345 **Evaluatie einde behandeling**

### 346 ***Beperkt stadium***

347

348 Patiënten met een beperkt stadium HL worden in principe behandeld met in-opzet-curatieve  
349 gecombineerde chemoradiotherapie (CMT).  
350 In geval van een *negatieve* interim FDG-PET/CT-scan hoeft, gezien de hoge predictieve waarde voor  
351 de progressie vrije overleving van de interim PET-scan en het korte tijdsinterval, niet standaard een  
352 FDG-PET/CT-scan herhaald te worden aan het einde van de chemotherapie maar kan volstaan  
353 worden met de plannings-CT-scan ten behoeve van de radiotherapie. Ook na de radiotherapie wordt  
354 herhalen van FDG-PET/C-scan in dat geval niet standaard geadviseerd gezien de beperkte  
355 aanvullende waarde.  
356 In geval van een *positieve* interim FDG-PET/CT-scan dient deze na chemotherapie uiteraard wel  
357 herhaald te worden, minimaal 2 weken na de laatste kuur, voorafgaand aan de radiotherapie. Deze  
358 FDG-PET/CT-scan voorafgaand aan radiotherapie dient zo mogelijk gecombineerd te worden met de  
359 planning CT-scan in radiotherapie positie. Indien de FDG-PET/CT-scan voor aanvang van de  
360 radiotherapie nog positief is dient eindevaluatie door middel van FDG-PET/CT-scan plaats te vinden  
361 minimaal 3 maanden na einde van de radiotherapie. Indien de FDG-PET/CT-scan negatief is voor start  
362 van de radiotherapie is herhaling van FDG-PET/CT-scan na radiotherapie niet vereist.  
363 Indien het resultaat van de FDG-PET/CT- scan aanleiding geeft tot het overwegen van 2<sup>e</sup> lijns salvage  
364 chemotherapie is histologische bevestiging van de persisterende/progressieve ziekte vereist (zie ook  
365 hoofdstuk recidief refractair).  
366

### 367 ***Gevorderd stadium***

368

369 Bij gevorderd stadium HL dient ongeacht het resultaat van een interim FDG-PET/CT-scan *altijd* een  
370 eindevaluatie te worden verricht middels FDG-PET/CT-scan. Deze dient bij voorkeur 4-6 weken na  
371 beëindigen van de laatste chemotherapie cyclus verricht te worden. Indien de interim FDG-PET/CT-  
372 scan positief is geweest kan overwogen worden de evaluatie na beëindiging van chemotherapie

373 middels een FDG-PET/CT-scan in radiotherapiepositie te laten plaatsvinden als het waarschijnlijk is  
374 dat radiotherapie op de PET positieve restlaesies als aanvullende therapie zal volgen. Indien  
375 aanvullend radiotherapie wordt gegeven op de FDG-PET positieve restlaesies, dient 3 maanden na  
376 bestraling de FDG-PET/CT-scan te worden herhaald.  
377 Indien er twijfel is over de metabole response dient de verdachte laesie gebiopteerd te worden of  
378 indien niet eenvoudig bereikbaar de FDG-PET/CT-scan herhaald te worden na 2 maanden (Cheson et  
379 al, JCO. 2014).  
380 Indien het resultaat van de FDG-PET/CT-scan aanleiding geeft tot het overwegen van 2<sup>e</sup> lijns salvage  
381 chemotherapie is histologische bevestiging van de persisterende/progressieve ziekte vereist (zie ook  
382 hoofdstuk recidief refractair).

## 383 **Follow-up**

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

386

## 387 **Beeldvorming bij recidief**

388 De FDG-PET/CT-scan wordt aanbevolen bij patiënten met verdenking op recidief HL (zie ook  
389 hoofdstuk recidief/ refractair HL). Tevens is responseevaluatie met FDG-PET/CT-scan na re-inductie  
390 behandeling geïndiceerd gezien de sterk prognostische waarde van een negatieve FDG-PET/CT-scan  
391 na salvage therapie voorafgaand aan myeloablatieve therapie en autologe stamceltransplantatie. De  
392 FDG-PET/CT-scan dient ca. 4-6 weken na autologe stamceltransplantatie herhaald te worden ter  
393 evaluatie van de remissiestatus.  
394

## 395 **Beeldvorming bij immunotherapie**

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

402

## 403 **Interpretatie van FDG-PET/CT-scan**

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

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

413  
414 Voor de respons evaluatie wordt een vijfpunts schaal, de Deauville score, gebruikt. De response scan  
415 wordt met de stadiërings-scan vergeleken en de meest FDG-avide klier of laesie op een  
416 oorspronkelijke ziekte lokalisatie, gescoord met deze schaal.

417

418 Deauville score:

419 Score 1: geen FDG opname

420 Score 2: opname  $\leq$  mediastinum

421 Score 3: opname  $>$  mediastinum  $\leq$  lever

422 Score 4: opname enigszins meer dan de lever

423 Score 5: opname aanmerkelijk meer dan de lever en/of nieuwe laesies

424 Score X: Nieuwe gebieden met verhoogde FDG opname, waarschijnlijk geen HL

425

426

427 De werkgroep adviseert de visuele interpretatie te bevestigen door bepaling van de SUVmax in de  
428 residuele laesie(s) en lever en mediastinale bloodpool. De score 5 kan gegeven worden wanneer de  
429 SUVmax van de residuele laesie minimaal 2 a 3 keer maal hoger is dan de SUVmax van de lever.

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

433 - Complete metabole respons (CMR): Deauville score 1,2 of 3

434 - In de ring van Waldeyer of in een orgaan met extranodale ziekte met een hoge fysiologische  
435 opname, of bij activatie in de milt of beenmerg zoals bij behandeling met G-CSF, kan de  
436 opname hoger zijn dan activiteit in het mediastinum en/of lever. CMR kan dan worden  
437 verondersteld als de opname op oorspronkelijke plekken niet hoger is dan omgevend  
438 normaal weefsel, zelfs als het weefsel een hoge fysiologische opname heeft.

439 - Partiele respons (PR): Deauville score 4 of 5 met afname in vergelijking met de stadiërings-  
440 scan.

441 - Stabiele ziekte: Deauville score 4 of 5 zonder significante verandering in FDG-opname van de  
442 stadiërings-scan.

443 - Progressieve ziekte: Deauville score 4 of 5 met een toename in mate van FDG-opname in  
444 vergelijking met de stadiërings-scan en/of nieuwe FDG-avide foci die kunnen passen bij HL.

445

## 446 **Acquisitie en reconstructie technieken FDG-PET/CT-scan**

447 Voor acquisitie en reconstructietechnieken wordt verwezen naar appendix A.

448

449

450 **Referenties:**

- 451 - Barrington SF, O'Doherty MJ. Limitations of PET for imaging lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol*  
452 *Imaging*. 2003 Jun; S1117-1127.
- 453 - Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz  
454 LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A,  
455 Cheson BD. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus  
456 of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin*  
457 *Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3048-58.
- 458 - Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging,  
459 and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.  
460 *J Clin Oncol* 2014;32:3059–3068.
- 461 - Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma  
462 response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016 Nov  
463 24;128(21):2489-2496.
- 464 - Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P et al. No survival benefit associated with routine  
465 surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-  
466 based observational study. *Br J Haematol*. 2016 Apr;173(2):236-44.
- 467 - Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS et al. Use of Positron Emission Tomography for Response  
468 Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization  
469 Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Febr; 25:571-578.
- 470 - Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response  
471 evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1436-1447.
- 472 - Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, et al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed:  
473 a study of 766 patients. *J Nucl Med*. 2010 Jan;51(1):25-30.
- 474
- 475

## 476 **Stadierung en risicoclassificatie**

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

480

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

488

489

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

Stadiumaanduiding	Betrokkenheid	Extranodale status
Beperkt		
- I	Eén klier of een groep van aan	Eén enkele extranodale lesie

	elkaar grenzende klieren	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 betrokkeneheid
<b>Gevorderd</b>		
- 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

491 Toevoegingen:

- 492 - A: afwezigheid van B-symptomen  
493 - B: aanwezigheid van B-symptomen  
494 - s: betrokkenheid van milt  
495 - Bulky: aanwezigheid van “bulky” disease (definitie:  $\geq 10$  cm tumor diameter;  $> 1/3$   
496 thoraxdiameter op enig niveau met CT; voor EORTC-risicoclassificatie HL:  $> 0,35$   
497 Mediastinum/Thorax (MT) ratio)

498  
499

## 500 Beperkte stadia

501 Naast de klassieke stadium indeling volgens Ann Arbor speelt ook de risicoclassificatie op basis van  
502 de aan- of afwezigheid van de volgende prognostische factoren een rol bij de initiële behandelkeuze  
503 van het supradiafragmaal beperkte stadium HL:

- 504 • tumorgrootte (bulk)
- 505 • aantal aangedane klierregio's
- 506 • aan- of afwezigheid van B-symptomen
- 507 • extranodale doorgroei
- 508 • leeftijd
- 509 • bezinkingssnelheid.

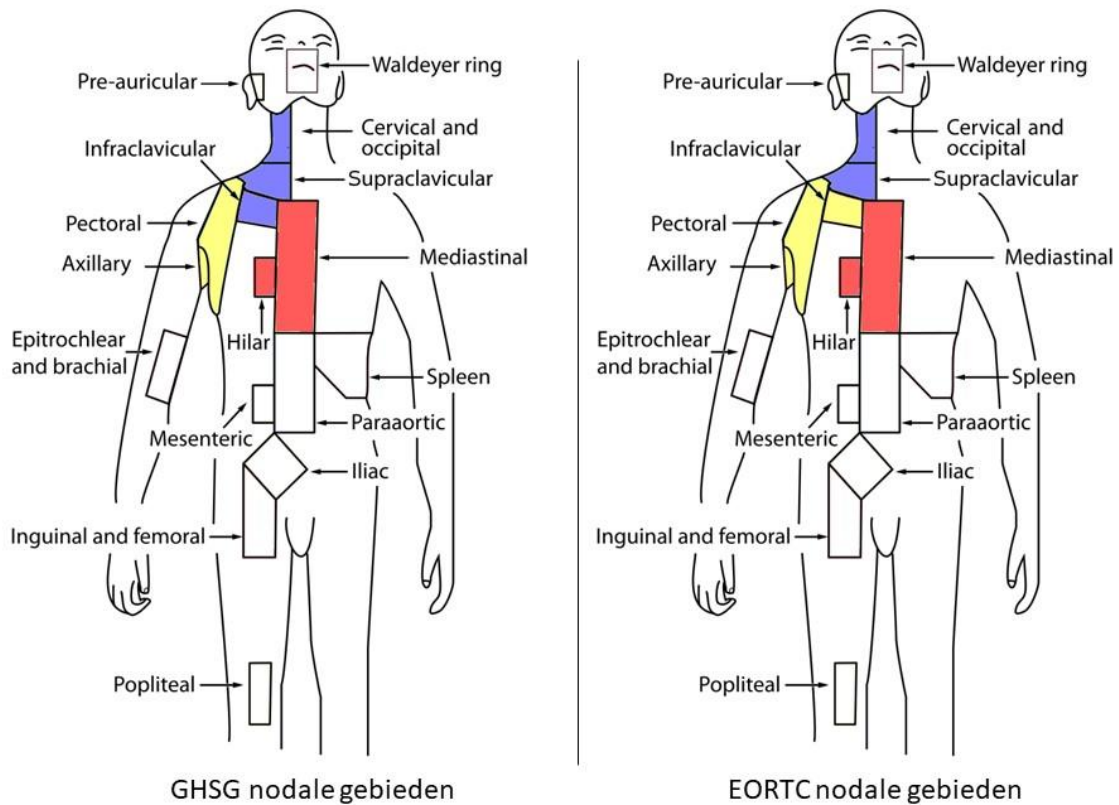
510  
511 De in Europa meest gebruikte risicoclassificaties voor het supradiafragmaal beperkte stadium HL zijn  
512 die van de German Hodgkin Study Group (GHSg) en de European Organization for Research and  
513 Treatment of Cancer (EORTC). De GHSg classificeert patiënten als early- en intermediate-risk; de  
514 EORTC als favorable en unfavorable. Verschillen tussen beide risicoclassificaties zitten o.a. in de  
515 classificatie van het aantal aangedane klierstations, aanwezigheid van extranodale localisaties en  
516 gebruik van de leeftijd (zie tabellen 4 en 5). Ook bestaat er verschil in de definitie van de  
517 lymfeklierregio's. Bij de GHSg worden de infraclaviculaire klieren samen met de ipsilaterale  
518 supraclaviculaire en cervicale klieren tot één lymfeklierregio gerekend, terwijl de infraclaviculaire  
519 klieren bij de EORTC samen met de ipsilaterale axillaire klieren tot één lymfeklierregio worden  
520 gerekend (zie figuur 1).

521  
522 Hoewel er een grote mate van overlap tussen beide risicoclassificaties bestaat, zijn gepubliceerde  
523 resultaten van behandelingen niet separaat te beoordelen van de toegepaste risicoclassificatie voor  
524 inclusie in studies. Daarnaast spelen ook de volgende overwegingen een rol bij interpretatie van de  
525 prognostische waarde van de verschillende risicoclassificaties



- 526 (1) De voorspellende waarde op progressie vrije overleving (PFS) van de individuele  
527 risicofactoren deelsluitmakend van de verschillende risicoclassificaties is niet gelijk. (Klimm  
528 et al. Annals of Oncology 2013).
- 529 (2) In een multivariate post-hoc analyse van de GHSG HD11 studie bij 1655 patiënten met  
530 stadium I/II en aanwezige risicofactoren behandeld met CMT, bleken alléén grote  
531 mediastinale massa en verhoogde bezinking significant geassocieerd met PFS. (Van  
532 Tresckow, JCO 2012)
- 533 (3) De bovengenoemde risicoclassificaties zijn alle ontwikkeld met behulp van  
534 behandelresultaten van- en toegepast bij inclusie- en of stratificatie van patiënten in-  
535 studies voorafgaande aan de introductie van de FDG-PET/CT-scan. Er zijn de werkgroep  
536 (nog) geen gepubliceerde resultaten bekend van de voorspellende waarde, of validatie  
537 van de risicoclassificaties bij het gebruik van de FDG-PET/CT-scan bij stadiering en de  
538 behandeling o.b.v. interim FDG-PET/CT-response meting bij het beperkte stadium HL.
- 539 (4) Een speciale opmerking dient ook nog te worden gemaakt voor de interpretatie van de  
540 behandelresultaten bij patiënten met stadium IIB en een grote mediastinale massa en/of  
541 extranodale uitbreiding. In de GHSG wordt deze groep beschouwd en behandeld als  
542 gevorderd stadium. Ook in de Britse RATHL studie (Johnson et al. NEJM, 2016) werden  
543 patiënten met stadium II en mediastinale massa > 1/3 thorax diameter beschouwd als  
544 gevorderd stadium. Daarentegen is deze groep patiënten in de meest recente interim  
545 PET gestuurde EORTC H10 studie voor stadium I/II behandeld als beperkte stadium met  
546 gecombineerde chemo- en radiotherapie (M.P.E. André, J. Clin. Oncol. 2017; 35:1786-  
547 1794 ). Het advies van de werkgroep is om patiënten met stadium IIB ziekte en bulky  
548 mediastinale massa te behandelen als advanced stage HL.
- 549  
550
- 551 In de richtlijn worden, waar van toepassing naast de Ann Arbor stadiering de gebruikte  
552 risicoclassificatie en/of risicofactoren van belang voor het behandeladvies expliciet genoemd. Waar  
553 zinvol en relevant wordt de specifieke risicoclassificatie van de geïncludeerde patiënten in de studies  
554 waarop de richtlijn berust in de literatuurbespreking vermeld.
- 555  
556

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



558  
559 **Figuur 1: Lymfeklierregio's conform GHSG en EORTC criteria. Elke kleur correspondeert met 1 nodaal**  
560 **gebied boven het diafragma. Zie voor uitleg tekst.**

561  
562

563 **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

564

565

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

567

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

568

569

570

## 571 **Gevorderde stadia**

572

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

582

583 Tabel 6: International prognostic score (IPS).

<b>Factoren</b>	<b>Punten</b>
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 <sup>9</sup> /l	1
lymfocyten < 0.6 x 10 <sup>9</sup> /l of < 8%	1

584

### 585 *Referenties:*

- 586 • André MPE, Girinsky T, Federico M et al. Early Positron Emission Tomography Response-  
587 Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized  
588 EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.
- 589 • Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-  
590 stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010;363:640-52.
- 591 • Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al: Chemotherapy plus involved-field radiation in early  
592 stage Hodgkin's disease. N Engl J Med 2017: 357: 1916-1927.
- 593 • Hasenclever D and Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International  
594 Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998 Nov  
595 19;339(21):1506-14.
- 596 • Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan  
597 in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016 Jun 23;374(25):2419-29.
- 598 • Klimm B, Goergen H, Fuchs M et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage  
599 Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. Ann Oncol. 2013  
600 Dec;24(12):3070-6.

- 601
- 602
- 603
- 604
- 605
- 606
- 607
- 608
- 609
- 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.

## 610 **Fertiliteitspreservatie**

### 611 **Samenvatting:**

- 612 - Voor start van therapie dienen de gevolgen voor de fertiliteit en mogelijke fertiliteit
- 613 preserverende maatregelen altijd besproken te worden bij patiënten in vruchtbare leeftijd.
- 614 Daarbij dient laagdrempelig verwezen te worden naar een fertiliteitsarts
- 615 - Fertiliteit preserverende maatregelen dienen voor start van behandeling uitgevoerd te
- 616 worden en zijn tussentijds niet mogelijk
- 617 - Bij mannen wordt geadviseerd semen in te vriezen
- 618 - Vrouwen die orale anticonceptie gebruiken wordt geadviseerd dit te continueren tot aan
- 619 bezoek van de fertiliteitsarts voor bespreking van de mogelijkheden tot- en indien gewenst
- 620 uitvoeren van fertiliteit preserverende maatregelen.

621

### 622 **Achtergrond:**

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

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

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

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

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

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

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

659

660 Referenties:

- 661 • Behringer K, Mueller H, Goergen H et al. Gonadal function and fertility in survivors after  
662 Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials.  
663 J Clin Oncol. 2013 Jan 10;31(2):231-9.
- 664 • De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, et al: Treatment-related risk factors for premature  
665 menopause following Hodgkin lymphoma. Blood 111:101-8, 2008 31.
- 666 • Falorio S, Biasoli I, Luminari S, et al: Risk factors for impaired gonadal function in female  
667 Hodgkin lymphoma survivors: final analysis of a retrospective multicenter joint study from  
668 Italian and Brazilian Institutions. Hematol Oncol 31:332-8, 2013 32.
- 669 van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, et al: Premature ovarian failure and fertility in long-  
670 term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment  
671 of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. J  
672 Clin Oncol 30:291-9, 2012
- 673 Richtlijn Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker 2016; Richtlijndatabase Federatie  
674 Medische Specialisten;  
675 [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud\\_bij\\_vrouwen\\_met\\_kanker](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud_bij_vrouwen_met_kanker)

676

## 677 **Behandeling eerste lijn Hodgkin lymfoom <60jaar**

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

687

## 688 **Beperkt stadium**

### 689 **Algemeen**

690 In dit hoofdstuk wordt onder beperkt stadium HL Ann Arbor stadia I en II boven het diafragma  
691 verstaan (voor beperkte stadia onder het diafragma zie desbetreffende sectie). Ca. 60% van de  
692 patiënten met een HL presenteert zich met een beperkt stadium HL. De prognose is met de huidige  
693 behandel mogelijkheden uitstekend.

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

705 Gezien de sterke voorspellende waarde van de interim FDG-PET/CT-scan kunnen de  
706 behandeluitkomsten bij het beperkt stadium HL hiermee verder worden geoptimaliseerd. De module  
707 “interim FDG-PET/CT-scan” behandelt dit in detail. In geval van een *positieve* (Deauville score 4-5)  
708 interim FDG-PET/CT-scan na 2 ABVD kuren is het advies de chemotherapietherapie te escaleren naar  
709 2 kuren escBEACOPP gevolgd door involved node radiotherapie (IN-RT). Bij een *negatieve* (Deauville  
710 score 1-3) interim PET/CT-scan wordt het initiële behandelplan verder gevolgd waarbij de  
711 bleomycine kan worden weggelaten.

712



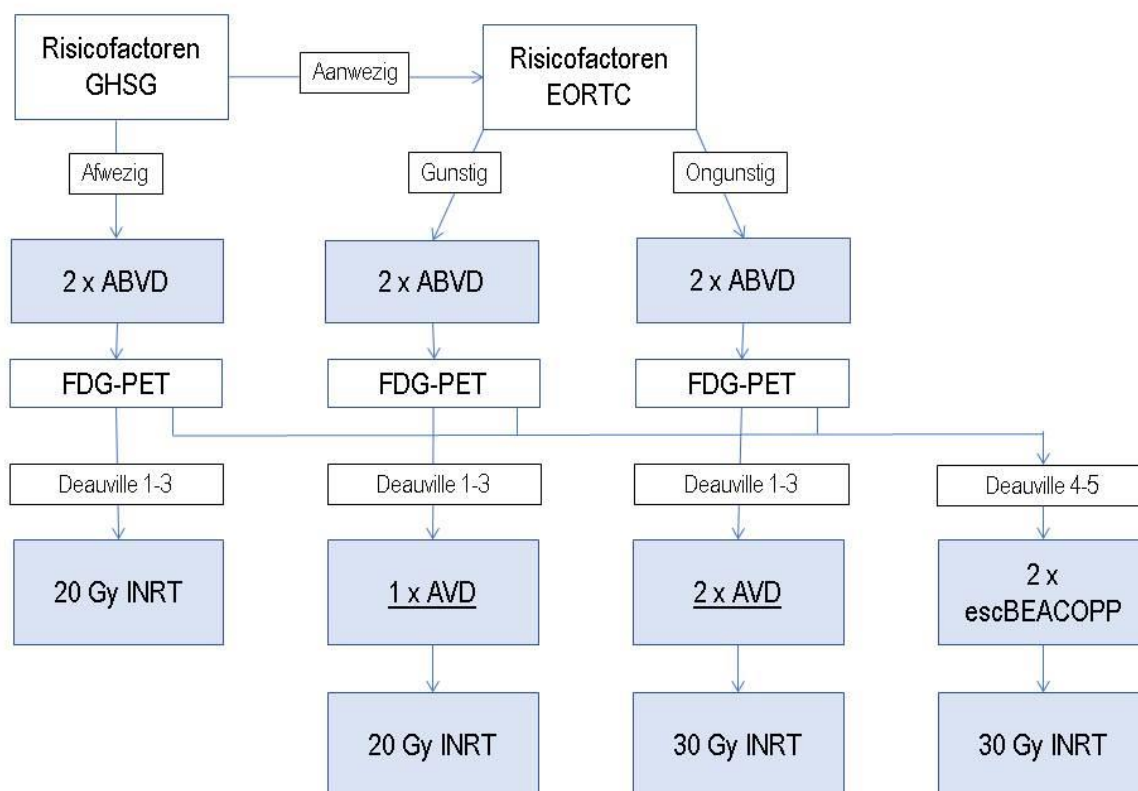
713 Weglaten van radiotherapie en verdere behandeling met ABVD tot een totaal van 4-6 ABVD kuren in  
 714 geval van een negatieve interim FDG-PET/CT gaat gepaard met een lagere progressie vrije overleving,  
 715 m.n. in de EORTC favorable subgroep. Dit wordt derhalve door de werkgroep niet standaard  
 716 geadviseerd, maar dient wel worden overwogen indien op basis van de radiotherapievelen i.c.m. de  
 717 leeftijd er op voorhand onacceptabele toxiciteit verwacht kan worden m.b.t. hart en/of mammae. Zie  
 718 hiervoor ook appendix B (*op voorhand weglaten van radiotherapie*). Bij op voorhand weglaten van  
 719 radiotherapie vormt behandeling conform gevorderd stadium met start van ABVD een goed  
 720 alternatief. Wel adviseert de werkgroep om bij interim-PET negatieve patiënten de bleomycine weg  
 721 te laten na 2 cycli ABVD om verdere pulmonale toxiciteit te minimaliseren. Dit advies is gebaseerd op  
 722 extrapolatie van de HD13 studie waarbij bij patiënten met beperkt stadium zonder risicofactoren  
 723 slechts een 4% daling in PFS werd gezien als de bleomycine vanaf de start werd weggelaten enerzijds  
 724 en de RATHL studie die weglaten van bleomycine heeft onderzocht na 2 kuren ABVD bij het  
 725 gevorderd stadium (Behringer et al. Lancet, 2015; Johnson et al. NEJM, 2015).

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

## 727 **Overzicht behandeladvies beperkt stadium HL**

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

### Beperkt stadium Hodgkin lymfoom <60 jaar



729

730

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

732

### 733 ***Uitgangsvraag***

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

### 736 ***Aanbevelingen***

- 737
- Een beperkt stadium Hodgkin lymfoom wordt gestuurd op basis van het resultaat van de  
738 interim FDG-PET/CT-scan na 2 ABVD kuren
  - Aanpassing van de behandeling op basis van de interim FDG-PET/CT wordt als volgt  
740 geadviseerd:
    - Bij **negatieve** interim FDG-PET/CT-scan (Deauville 1-3) is de vervolgbehandeling  
742 afhankelijk van de af- of aanwezigheid van risicofactoren *bij aanvang* van de  
743 behandeling, in onderstaande rangorde:
      - géén GHSG risicofactoren: 20 Gy INRT
      - EORTC favorable: 1x AVD + 20 Gy INRT
      - EORTC unfavorable: 2x AVD + 30 Gy INRT
    - Bij **positieve** interim FDG-PET/CT-scan (Deauville 4-5) is de vervolgbehandeling 2x  
748 escBEACOPP + 30 Gy INRT
  - Weglaten van radiotherapie op basis van een negatieve interim PET/CT-scan wordt niet  
749 geadviseerd, maar kan overwogen worden op basis van een individuele afweging tussen late  
750 toxiciteit door radiotherapie versus mogelijk verlies van progressie vrije overleving. In geval  
751 van weglaten van radiotherapie vormt behandeling conform gevorderd stadium een goed  
752 alternatief.  
753

### 754 ***Onderbouwing***

#### 755 ***Inleiding***

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

#### 760 ***Conclusies***

<b>SORT Grade</b>	<b>Conclusie</b>
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

761 **SORT Grading:**

762 A = Consistent, good-quality patient-oriented evidence \*

763 B = Inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence \*

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

766 **Samenvatting literatuur**

767 De EORTC H10 studie (Andre et al. JCO 2017) is de enige grote gerandomiseerde studie die  
768 intensificatie van de behandeling bij beperkt stadium Hodgkin lymfoom patiënten met een positieve  
769 interim FDG-PET/CT scan heeft onderzocht. Het betrof hier een superioriteit vraagstelling. Patiënten  
770 werden voor start van de behandeling gerandomiseerd tussen een standaard behandeling waarbij  
771 niet werd gestuurd op het resultaat van de interim PET/CT-scan en een experimentele behandeling  
772 waarbij de behandeling werd aangepast op basis van de interim PET scan. Alle patiënten in deze  
773 studie ondergingen een interim FDG-PET/CT-scan na 2 kuren ABVD. De behandeling in standaard arm  
774 bestond uit totaal 3 ABVD gevolgd door IN RT (bij patiënten met een favorable risico) of 4 kuren  
775 ABVD gevolgd door IN-RT (bij patiënten met een unfavourable risico). In de experimentele arm werd in  
776 geval van een positieve interim FDG-PET/CT-scan geëscaleerd naar 2 kuren escBEACOPP gevolgd  
777 door IN-RT. Escalatie naar escBEACOPP + INRT in de experimentele arm resulteerde in een significant  
778 betere 5-jaars PFS (91 vs. 77%;  $p = 0.002$ ) en bijna significante verbetering in OS (96 vs. 89%;  $p =$   
779  $0.062$ ) ten opzichte van continueren van ABVD + INRT in de standaard arm.<sup>1</sup>

780 Patiënten met een negatieve FDG-PET/CT-scan in de experimentele arm van de EORTC H10 werden  
781 niet bestraald maar kregen in plaats daarvan nog 2 aanvullende ABVD kuren (in totaal 4 kuren) in  
782 geval van favorable ziekte of 4 aanvullende ABVD kuren indien unfavourable (in totaal 6 kuren). Bij dit  
783 deel van de studie betrof het een non-inferioriteit vraagstelling. De progressie vrije overleving voor  
784 favorable patiënten behandeld met 3 ABVD + IN-RT was 99% na 5 jaar versus 87.1% voor patiënten  
785 behandeld met 4 ABVD. Voor unfavourable patiënten was de progressie vrije overleving na 5 jaar  
786 92.1% voor patiënten behandeld met 4 ABVD + IN-RT versus 89.6% voor patiënten behandeld met 6  
787 ABVD. Ondanks de extra chemotherapie was de radiotherapie vrije arm niet non-inferieur aan de  
788 gecombineerde chemoradiotherapie. De overall survival is niet verschillend in beide groepen.

789  
790 In de UK RAPID trial (Johnson et al. NEJM 2015) werden patiënten met stadium IA en IIA Hodgkin  
791 lymfoom *zonder* mediastinale bulk geïnccludeerd. In geval van een negatieve FDG PET/CT-scan na 3  
792 kuren ABVD werd gerandomiseerd tussen wel en niet weglaten van radiotherapie zonder  
793 aanvullende chemotherapeutische behandeling. Deze patiëntengroep omvatte met name patiënten  
794 met, volgens de EORTC-criteria, favorable ziekte. In de intention-to-treat analyse was de PFS na 3 jaar  
795 in de arm zonder radiotherapie 90.8% versus 94.6% in de arm met radiotherapie. Gezien het grote  
796 aantal cross-overs in deze studie en het eindpunt op basis van non-inferioriteit is ook de per protocol  
797 analyse van belang. Deze analyse toonde een progressie vrije overleving van 90.8% in de arm zonder  
798 radiotherapie versus 97.1% in de arm met radiotherapie ( $p = 0.02$ ). Non-inferioriteit werd ook in deze  
799 studie derhalve niet aangetoond.

800

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

805 **Zoeken en selecteren**

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

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

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

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

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

812

813 **Zoeken en selecteren (methode)**

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

818

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)

819

820

821 **Overwegingen**

822 De EORTC H10 trial (Andre et al. JCO 2017) is een grote gecontroleerde gerandomiseerde studie die  
823 een duidelijk voordeel liet zien op PFS en een trend op OS bij intensificatie in geval van een positieve  
824 interim FDG-PET/CT-scan. Deze studie vormt dan ook de basis voor de escalatieadviezen in deze  
825 richtlijn. In de EORTC H10 studie was een interim PET-CT-scan negatief als de metabole activiteit  
826 lager was dan die van de mediastinale bloodpool (ongeveer overeenkomend met Deauville score van  
827 1 of 2). Een nog niet gepubliceerde sub-analyse met herinterpretatie van de interim FDG-PET/CT-  
828 scans volgens de Deauville score laat een uitstekende PFS zien van Deauville scores 1 t/m 3 in de  
829 standaard arm. Daarnaast is de cutoff voor FDG-PET/CT-scan negativiteit van scores 1 t/m 3 een  
830 veilige gebleken in de gevorderd stadium RATHL-studie (Johnson et al. NEJM 2015). De werkgroep is  
831 van mening dat, conform de huidige internationale opinie en de Lugano Criteria voor interpretatie  
832 van de FDG-PET/CT-scan bij einde therapie, Deauville scores 1 t/m 3 als negatief beschouwd kunnen  
833 worden.

834

835 Bij een negatieve interim FDG-PET/CT-scan resulteert het weglaten van radiotherapie na totaal 3 of 4  
836 ABVD kuren in een verlies van progressie vrije overleving van ca. 7-12% voor patiënten met EORTC  
837 favorable beperkt stadium HL, zonder duidelijk verschil in overall survival (Radford et al. NEJM 2015;

838 Andre et al. JCO 2017). Omgerekend is het aantal patiënten wat moet worden bestraald om één  
839 progressie-vrij overlevingsevent te voorkomen 8 tot 14. Voor patiënten met EORTC unfavorable  
840 ziekte is het verschil in PFS kleiner, echter wel ten koste van meer chemotherapie expositie (totaal 6  
841 ABVD) zoals in de EORTC H10 studie toegepast (Andre et al. JCO 2017). Het risico op late toxiciteit  
842 van de radiotherapie dient derhalve altijd afgewogen te worden tegen het mogelijke verlies van  
843 progressie vrije overleving en de extra toxiciteit van meer chemotherapie. Zie hiervoor ook het  
844 hoofdstuk: op voorhand weglaten radiotherapie en appendix C)

845 Bij een *negatieve* interim FDG-PET/CT-scan na 2 cycli ABVD kan naar mening van de werkgroep de  
846 bleomycine worden weggelaten. Formeel is bij deze patiëntengroep niet aangetoond dat weglaten  
847 van de bleomycine eenzelfde PFS oplevert, maar naar mening van de werkgroep kan dit worden  
848 geëxtrapoleerd uit de resultaten van de RATHL-studie (Johnson et al. NEJM 2015) bij gevorderd  
849 stadium HL (zie ook verder bij gevorderd stadium). Bovendien is in de GHSG HD13 studie (Behringer  
850 et al. Lancet 2015) aangetoond dat bij patiënten met beperkt stadium favorable HL behandeld met 2  
851 ABVD gevolgd door radiotherapie, het geheel weglaten van bleomycine “slechts” 3.9% verlies van  
852 PFS geeft. Het verlies van PFS wanneer de bleomycine pas na 2 ABVD en een negatieve interim FDG-  
853 PET/CT-scan wordt weggelaten zal derhalve hoogstwaarschijnlijk minder zijn dan deze 3.9%.  
854 Bovendien wordt de toxiciteit van bleomycine met name vanaf de 3<sup>e</sup> kuur gezien. Uiteraard dient de  
855 bleomycine altijd laagdrempelig gestaakt te worden bij pulmonale klachten wijzend op mogelijke  
856 bleomycine toxiciteit.

857

## 858 *Referenties*

- 859 • Andre MP, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-  
860 Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized  
861 EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35:1786-1794.
- 862 • Behringer K, Goergen H, Hitz F et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the  
863 ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an  
864 open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1418-27
- 865 • Eich HT, Diehl V, Gorgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field  
866 radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the  
867 German Hodgkin Study Group HD11 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4199-  
868 4206.
- 869 • Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-  
870 stage Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(7):640-652.
- 871 • Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients  
872 with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiotherapy and oncology: journal  
873 of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2006;79(3):270-277.
- 874 • Murray L, Sethugavalan B, Robertshaw H, et al. Involved Node, Site, Field and Residual  
875 Volume Radiotherapy for Lymphoma: A Comparison of Organ at Risk Dosimetry and Second  
876 Malignancy Risks. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*.  
877 2015;27(7):401-410.
- 878 • Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage  
879 Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(17):1598-1607.

- 880 • Sasse S, Brockelmann PJ, Goergen H, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment  
881 in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group  
882 HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35:1999-2007  
883

## 884 **Op voorhand weglaten van radiotherapie**

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

894 Als alternatief vormt behandeling conform gevorderd stadium met start van ABVD een goed  
895 alternatief. De RATHL-studie waarin ca. 40% patiënten met stadium II ziekte waren geïncludeerd liet  
896 een uitstekende progressie vrije overleving zien van ca. 90% bij patiënten met stadium II ziekte.  
897

### 898 **Patiëntengroepen bij wie radiotherapie mogelijk op voorhand onwenselijk is:**

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

## 913 **Beperkt stadium infradiafragmaal**

### 914 **Aanbeveling:**

- 915 - Patiënten met beperkt stadium infradiafragmaal HL dienen te worden ingedeeld en  
916 behandeld conform patiënten met supra diafragmaal Hodgkin lymfoom, inclusief interim  
917 FDG-PET/CT sturing  
918

### 919 **Overwegingen**

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

923 homogeen mogelijke studie-populatie werden patiënten met een infra-diafragmaal stadium I of II HL  
924 voor de meeste gerandomiseerde studies uitgesloten.  
925 Stadium I en II infra-diafragmaal HL is relatief zeldzaam en betreft ongeveer 10% van de patiënten  
926 met een stadium I-II HL. In vergelijking met patiënten met supra-diafragmaal gelegen ziekte  
927 presenteren deze patiënten zich vaker op oudere leeftijd, met B-symptomen en minder vaak met een  
928 nodulair scleroserend subtype. Tevens zijn vaker meer lymfklier-regio's aangedaan dan bij supra-  
929 diafragmale presentatie en betreft het vaker mannen.  
930 De vraag is of patiënten met stadium I en II infra-diafragmaal HL op grond van deze verschillen een  
931 andere behandeling behoeven dan patiënten die zich presenteren met een beperkt stadium supra-  
932 diafragmaal gelokaliseerd HL. Daartoe hebben de German Hodgkin Study Group (Darabi et al. 2005;  
933 Sasse et al. 2018) en de Hellenic Cooperative Lymphoma Group (Vassilakopoulos et al. 2006) de  
934 risico-factoren en behandelresultaten van supra- en infra-diafragmaal gelocaliseerd stadium I en II HL  
935 retrospectief onderzocht. Uit de data van de GHSG komt naar voren dat patiënten met infra-  
936 diafragmaal gelokaliseerde ziekte, behorend tot de 'unfavorable' subgroep, vaker recidiveerden dan  
937 wel resistente ziekte hadden. Echter, wanneer gecorrigeerd werd voor leeftijd, geslacht, histologie,  
938 stadium, B-symptomen en aantal aangedane lymfklierregio's, verdween dit verschil. De Griekse  
939 onderzoekers komen tot dezelfde conclusie: de slechtere behandelresultaten bij patiënten met infra-  
940 diafragmaal HL worden veroorzaakt door de aanwezigheid van een slechter risicoprofiel bij deze  
941 patiëntengroep en niet door het feit dat het infra-diafragmale ziekte betreft.  
942

#### 943 **Referenties:**

- 944 • Darabi K, Sieber M, Chaitowitz M, et al. Infradiaphragmatic versus supradiaphragmatic Hodgkin  
945 Lymphoma: a retrospective review of 1114 patients. *Leukemia & Lymphoma*, 2005; 46 (12): 1715  
946 – 1720.
- 947 • Hull MC, Mendenhall NP, Colgan ME. Subdiaphragmatic Hodgkin's disease: The University of  
948 Florida experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52:161–166.
- 949 • Sasse S, Goergen H, Plütschow A, et al. Outcome of patients with early-stage infradiaphragmatic  
950 Hodgkin lymphoma: A comprehensive analysis from the GHSG. *J Clin Oncol* 2018; 36(25) :2603-  
951 2611.
- 952 • Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, et al. Pure infradiaphragmatic Hodgkin's  
953 lymphoma. Clinical features, prognostic factors and comparison with supradiaphragmatic  
954 disease. *Haematologica*, 2006; 91: 32 – 39.  
955
- 956

957

## 958 **Gevorderd stadium**

### 959 **Algemeen**

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

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

973 Er zijn geen gerandomiseerde studies die interim PET-gestuurde initiële escBEACOPP behandeling  
974 rechtstreeks met interim PET-gestuurde initiële ABVD behandeling vergelijken. De keuze voor het  
975 initiële chemotherapie schema dient te worden gemaakt op basis van ziekte- en  
976 patiëntkarakteristieken in overleg met de patient na adequate voorlichting over voor- en nadelen. Zie  
977 voor overwegingen ook de betreffende uitgangsvragen. De voordelen van starten met escBEACOPP  
978 zijn een hogere progressie vrije overleving (PFS) en ook - zij het in mindere mate – hogere overall  
979 survival (OS) en kortere behandelperiode. Voorwaarden voor behandeling met escBEACOPP zijn:  
980 leeftijd onder de 60 jaar, ECOG performance score <3 bij leeftijd boven de 40 jaar, afwezigheid van  
981 belangrijke comorbiditeit en ervaring van het behandelend centrum met escBEACOPP. Overwegingen  
982 ten faveure van ABVD zijn: de verminderde kans op acute en late toxiciteit en veelal het behoud van  
983 fertiliteit (Behringer et al. JCO 2013).

984 De werkgroep adviseert om **voor** start van de behandeling (zowel bij escBEACOPP als bij ABVD)  
985 kinderwens te bespreken en eventuele fertiliteit preservingende maatregelen te organiseren (zie  
986 kopje fertiliteit). Uitsstel van de behandeling voor cryopreservatie **tijdens** de behandeling is niet  
987 mogelijk.

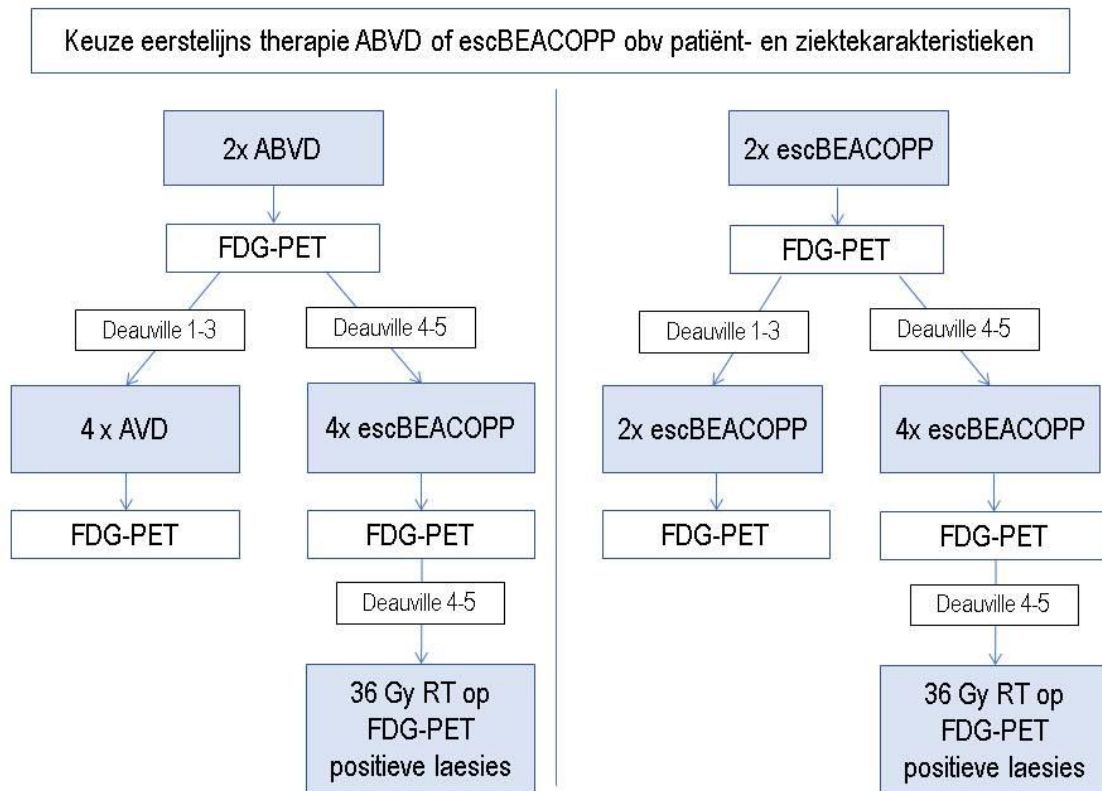
988



989 **Overzicht behandeladvies**

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

## Gevorderd stadium Hodgkin lymfoom <60 jaar



991

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

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

1000 Vier tot 6 weken na einde van de chemotherapie dient een eindevaluatie door middel van een FDG-  
1001 PET/CT-scan te worden verricht. Alleen indien een beperkt aantal PET- positieve restlaesies aanwezig  
1002 zijn (DS 4,5), is hierop **aanvullende radiotherapie** geïndiceerd (36 Gray in 18 fracties) (Engert et al,  
1003 2012). Voor verdere details wat betreft radiotherapie wordt verwezen naar de sectie radiotherapie.

1004 Indien radiotherapie is gegeven, dient na 3 maanden de PET/CT-scan te worden herhaald. Indien de  
1005 PET/CT-scan aanleiding geeft tot het overwegen van salvage chemotherapie wordt histologische  
1006 bevestiging van de persisterende/progressieve ziekte uitdrukkelijk geadviseerd.

1007 **Dient behandeling van gevorderd stadium HL gestuurd te worden**  
1008 **door het resultaat van een interim FDG-PET/CT-scan (module)**

1009 **Uitgangsvraag:**

1010 Wat is de plaats van interim FDG-PET/CT-scan bij de behandeling van patiënten met gevorderd  
1011 Hodgkin lymfoom?

1012 **Aanbeveling(en):**

- 1013 • Eerstelijns behandeling van gevorderd stadium HL wordt gestuurd op basis van een interim  
1014 FDG-PET/CT-scan na 2 cycli chemotherapie:
- 1015 ○ In geval van behandeling met escBEACOPP wordt bij een negatieve interim PET/CT-  
1016 scan (Deauville 1-3) aanvullend nog 2 kuren escBEACOPP geadviseerd en in geval van  
1017 een positieve interim PET/CT-scan (Deauville >3) in afwezigheid van tumorprogressie  
1018 aanvullend nog 4 kuren escBEACOPP.
  - 1019 ○ In geval van behandeling met ABVD wordt bij een negatieve interim PET/CT-scan (DS  
1020 1-3) geadviseerd aanvullend nog 4 kuren AVD (zonder bleomycine) en in geval van  
1021 een positieve interim PET/CT-scan (DS >3 ) aanvullend nog 4 kuren escBEACOPP te  
1022 geven.  
1023

1024 **Onderbouwing**

1025 **Inleiding:**

1026 Het resultaat van een interim FDG-PET/CT-scan is een sterke voorspeller van de uitkomst na  
1027 behandeling met chemotherapie. Interim PET-gestuurde behandeling is inmiddels ook bij gevorderd  
1028 stadium HL in een aantal klinische studies onderzocht. Het doel van deze studies was verbetering van  
1029 de uitkomst in geval van positieve interim FDG-PET/CT-scan door escalatie van behandeling en/ of  
1030 verminderen van toxiciteit door vermindering van chemotherapie in geval van negatieve interim  
1031 FDG-PET/CT-scan.

1032

1033 **Conclusie(s):**

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

1034

1035 **Samenvatting literatuur:**

1036 Recent zijn de resultaten gepubliceerd van een aantal grote studies waarbij de behandeling van  
1037 gevorderd HL gestuurd werd op de uitkomst van de FDG-PET/CT-scan na 2 cycli chemotherapie  
1038 (SWOG, RATHL, HD18 GITIL/FIL) (Press et al, 2016; Johnson et al, 2016; Borchmann et al, 2017;  
1039 Gallamini et al, 2017).

1040 *Initieel escBEACOPP gebaseerde, interim FDG-PET/CT-gestuurde behandeling*

1041 EscBEACOPP gebaseerde FDG-PET-gestuurde de-escalatie behandeling is in een gerandomiseerde  
1042 opzet onderzocht door de GHSG in de HD18 studie (Borchman et al, 2017). In deze studie werden  
1043 2101 patiënten met gevorderd stadium HL (stadium III/ IV, stadium IIB met bulky disease of  
1044 extranodale betrokkenheid) behandeld met 2 cycli escBEACOPP, waarna een interim FDG-PET/CT-  
1045 scan werd verricht. Patiënten met een negatieve interim FDG-PET/CT-scan werden gerandomiseerd  
1046 tussen de standaard-behandeling met 4 of 6 aanvullende cycli (in totaal 6 of 8 cycli) escBEACOPP  
1047 versus een experimentele behandeling bestaande uit 2 aanvullende cycli (totaal 4 cycli) escBEACOPP.  
1048 Het primaire doel van de studie was het aantonen van non-inferioriteit van de-escalatie bij een  
1049 negatieve interim FDG-PET/CT-scan. De standaard arm met totaal 8 cycli escBEACOPP werd  
1050 voortijdig geconverteerd naar totaal 6 cycli, nadat uit de analyse van de (niet interim FDG-PET-  
1051 gestuurde) GHLSG HD15 studie bij gevorderd stadium HL de superioriteit van totaal 6 escBEACOPP  
1052 t.o.v. totaal 8 escBEACOPP duidelijk was geworden (Engert Lancet 2012). Bij circa 50% van de  
1053 patiënten in de HD18 studie was de interim FDG-PET/CT-scan na 2 escBEACOPP negatief (in deze  
1054 studie globaal overeenkomend met Deauville score 1-2). Er werd geen verschil aangetoond in 5-jaars  
1055 PFS en OS tussen de experimentele en de standaard arm (PFS 95% vs 92% en OS 99% vs 96% )  
1056 waarmee non-inferioriteit werd bewezen. Derhalve kan worden geconcludeerd dat na het bereiken  
1057 van een *negatieve* interim FDG-PET na 2 cycli escBEACOPP nog 2 aanvullende cycli escBEACOPP  
1058 volstaan.

1059 Bij patiënten met een *positieve* interim PET/CT-scan (Deauville >2 in de HD18 studie) werd  
1060 doorgedaan met de standaard-behandeling, i.e. tot in totaal 6 of 8 kuren escBEACOPP. De 3-jaars PFS  
1061 en OS was in deze groep 96% en 99% voor interim PET-score Deauville 3 en 88% en 96% voor interim  
1062 PET-score Deauville 4. (Appendix online Borchmann P et al, Lancet 2017)

1063 *Initieel ABVD gebaseerde, interim FDG-PET/CT-gestuurde behandeling*

1064 In de RATHL-studie (Johnson, 2016) werd onderzocht of na 2 kuren ABVD in geval van een *negatieve*  
1065 interim PET/CT-scan de bleomycine veilig kon worden weggelaten in de daaropvolgende 4 cycli door  
1066 randomisatie tussen additioneel 4 ABVD vs 4 AVD kuren. In een recente update bleek het primaire  
1067 eindpunt van deze studie te zijn bereikt, i.e. non-inferioriteit van AVD ten opzichte van ABVD (5 jaars  
1068 PFS 81%, OS 95% voor AVD en PFS 83%, OS 95% voor ABVD (Trotman et al, 2017).

1069 Bij patiënten met een *positieve* interim PET/CT-scan (Deauville 4 of 5) na 2 ABVD werd de  
1070 behandeling in de RATHL-studie geëscaleerd naar (esc)BEACOPP, met in het algemeen nog 4 kuren.  
1071 Hiermee werd in deze interim PET/CT- positieve groep een 5-jaars PFS van 66% en OS van 85%  
1072 bereikt. Dit resultaat is beter dan dat van historische controles, waarbij een PFS van 20% tot 44%  
1073 beschreven wordt (Oki et al. Br J Haematol 2014), echter vooralsnog minder goed dan het resultaat  
1074 in de interim PET/CT-positieve Deauville >3 subgroep die upfront behandeld werd met escBEACOPP  
1075 in de HD18 studie (3 jaar PFS 88%; OS 96%) (Appendix online Borchman Lancet 2017).

1076 Escalatie naar escBEACOPP op basis van een positieve interim PET/CT-scan na 2 kuren ABVD is ook -  
1077 echter eveneens in een niet gerandomiseerde opzet- onderzocht bij gevorderd HL in een Noord-  
1078 Amerikaanse- (US intergroep) en Italiaanse studie (GITL -studie). (Press OW et al, J Clin Oncol 2016;  
1079 Gallamini et al, 2017) In de interim PET/CT-positieve groepen werd na escalatie een 2-jaars PFS van  
1080 64% in de Amerikaanse studie en een 4-jaars PFS van 69% in de Italiaanse studie geobserveerd.

1081 **Zoeken en selecteren:**

1082 Vanwege het geringe aantal studies met betrekking tot interim PET-gestuurde behandeling werd  
1083 geen verdere systematische search verricht.

1084 **Evidence:**

1085 Geen evidence tabellen, omdat er geen systematische search werd verricht

1086

1087 **Overwegingen**

1088  
1089 Op basis van bovenstaande studies is de werkgroep van mening dat de standaardbehandeling van  
1090 gevorderd HL gestuurd moet worden op het resultaat van de interim FDG-PET/CT-scan na 2 kuren.

1091

1092 Twee grote gerandomiseerde studies (één ABVD gebaseerd en één escBEACOPP gebaseerd) laten  
1093 zien dat **de-escalatie** van therapie bij een *negatieve* interim PET/CT-scan non-inferieur is aan de meer  
1094 intensieve standaard behandelarm.

1095 In de ABVD-gestuurde RATHL-studie (Johnson et al. NEJM 2015) werd bewezen dat het weglaten van  
1096 de bleomycine na 2 kuren ABVD bij een negatieve interim PET/CT-scan niet ten koste gaat van 5-jaars  
1097 PFS (82% in beide armen). De winst van de-escalatie is hier de verminderde kans op pulmonale  
1098 toxiciteit.

1099 In de HD18-studie (Borchmann et al. Lancet 2018) liet de-escalatie in geval van een negatieve interim  
1100 PET/CT-scan na 2 kuren escBEACOPP tot in totaal 4 kuren escBEACOPP geen verlies van PFS zien ten  
1101 opzichte van de standaard totaal 6 kuren (3-jaars PFS voor 4 kuren 95% en voor 6 kuren 92%). Daarbij  
1102 was de 3-jaars OS 99% voor 4 escBEACOPP en 96% voor 6 escBEACOPP. Aannemelijk is dat deze de-  
1103 escalatie ook gepaard zal gaan met verminderde lange termijn toxiciteit. Onduidelijk is nog wat het  
1104 effect van 4 kuren escBEACOPP op de fertilititeit is. Bij de interpretatie van de FDG-PET/CT-scans is bij  
1105 de HD18 studie gebruik gemaakt van de oude Juweid criteria, waarbij de mediastinale 'bloodpool' als  
1106 referentie werd genomen. Grofweg komt dit overeen met een Deauville score 1 en 2. Bij  
1107 herbeoordeling van de interim PET/CT-scans in deze studie volgens de Deauville score is gebleken dat  
1108 binnen de interim PET/CT-positieve groep behandeld met 6 escBEACOPP, de patiënten met Deauville  
1109 score 3 een betere PFS hebben dan patiënten met Deauville score 4 of 5, vergelijkbaar met de PFS  
1110 van patiënten met score 1 en 2 in de PET negatieve groep behandeld met 4 eSCBEACOPP. Hiermee is  
1111 uiteraard niet bewezen dat de PFS van patiënten met interim PET/CT-scan Deauville score 3  
1112 behandeld met 6 escBEACOPP gelijk is aan de PFS van patiënten met die met Deauville score 3  
1113 behandeld zijn met 4 escBEACOPP. Echter, mede op grond van deze analyse is ook de GHSG zelf van  
1114 mening dat een Deauville score van 3 bij interim PET/CT-scan als negatief moet worden beschouwd  
1115 en dat derhalve ook bij een Deauville score 3 na 2 escBEACOPP kan worden volstaan met totaal 4  
1116 kuren escBEACOPP. (Kobe et al. Blood 2018)

1117

1118 In tegenstelling tot de situatie bij het beperkte stadium HL (EORTC H10 studie) is de superioriteit van  
1119 **escalatie** bij een positieve interim PET/CT-scan na 2 cycli chemotherapie niet in een  
1120 gerandomiseerde opzet met een controle arm onderzocht bij gevorderd stadium HL. De PFS die in  
1121 een drietal ABVD- studies bij gevorderd stadium HL werd gezien na escalatie naar escBEACOPP bij  
1122 een positieve interim FDG-PET/CT-scan (Johnson 2015, Press 2016, Gallamini 2017) is echter dermate

1123 hoger dan de gepubliceerde PFS-resultaten van interim PET-positieve patiënten behandeld met ABVD  
1124 zonder escalatie, dat het aannemelijk is dat een voldoende groot verschil gevonden zou zijn wanneer  
1125 deze vraag gerandomiseerd zou zijn onderzocht. Het is dan ook niet te verwachten dat een dergelijke  
1126 studie nog zal plaatsvinden. Extrapolatie van de gunstige resultaten van escalatie verkregen bij  
1127 stadium I/II HL in de EORTC H10 studie, waarbij escalatie met escBEACOPP wel gerandomiseerd met  
1128 een controle arm met ABVD werd vergeleken versterken dit argument.

1129 Wanneer wordt gekozen voor een strategie met initieel ABVD adviseert de werkgroep derhalve in  
1130 geval van een positieve interim PET/CT-scan na 2 kuren ABVD-escalatie van behandeling naar  
1131 escBEACOPP. Wat betreft het aantal kuren is met 4 aanvullende kuren (esc)BEACOPP in de RATHL-  
1132 studie van Johnson et al. een vergelijkbare PFS behaald in vergelijking met de US-intergroup-studie  
1133 van Press et al. waarin 6 kuren escBEACOPP aanvullend gegeven werden. Hoewel de  
1134 patientengroepen niet geheel vergelijkbaar zijn (de RATHL-studie bevatte 40% stadium II patiënten  
1135 met mediastinale bulk) is de werkgroep van mening dat in geval van escalatie kan worden volstaan  
1136 met 4 escBEACOPP kuren. Mocht de FDG-PET/CT-scan na deze 4 kuren nog steeds positief zijn dan is  
1137 het verwachte voordeel van 2 extra kuren beperkt en kan bij bewezen ziekteactiviteit beter gekozen  
1138 worden voor salvage chemotherapie of aanvullende radiotherapie (indien het aantal PET-positieve  
1139 laesies beperkt is).

1140

1141 Wanneer wordt gekozen voor een strategie met initieel escBEACOPP, heeft de GHSG HD18-studie  
1142 laten zien dat bij een positieve interim FDG-PET/CT-scan na 2 kuren escBEACOPP met continueren  
1143 van de behandeling tot in totaal 6 kuren escBEACOPP een uitstekende PFS en OS behaald kan  
1144 worden. De voorspellende waarde van een positieve interim FDG-PET/CT-scan is derhalve bij initiële  
1145 start met escBEACOPP beperkt en zonder aantoonbare tumorprogressie zijn er in die situatie geen  
1146 argumenten voor verdere escalatie van therapie.

1147

#### 1148 *Referenties:*

- 1149 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al, Lohri A, Greil R, Eichenauer, Zijlstra J, et al. PET-  
1150 guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results  
1151 of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study  
1152 Group. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2790-2802.
- 1153 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. escBEACOPP with or without Rituximab in interim-  
1154 PET-positive advanced-stage Hodgkin lymphoma: updated results of the international,  
1155 randomized phase 3 GHSG HD18 trial. Hematological Oncology, 35(S2): 65, a53.
- 1156 • Gallamini A, Rossi A, Pattie K, et al. et al. Early chemotherapy intensification with escalated  
1157 BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim PET-CT after 2 ABVD  
1158 cycles: long-term result of the GITIL/FIL HD 0607 trial. EHA - 2017, abstract S413.
- 1159 • Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment Guided by interim PET-CT scan  
1160 in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2016; 23:2419-29.
- 1161 • Oki Y, Chuang H, Chasen B, et al. Br J Haematol. The prognostic value of interim positron  
1162 emission tomography scan in patients with classical Hodgkin Lymphoma. Br J Haematol  
1163 2014 ;165 :112-116.
- 1164 • Press OW, Li H, Schoder H, et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III  
1165 to IV Hodgkin Lymphoma using early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission  
1166 Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. J Clin Oncol 2016; 10:2020-7.
- 1167 • Trotman, J., Fosså, A., Federico, M., Stevens, L., Kirkwood, A., Clifton-Hadley, L., Patrick, P.,  
1168 Berkahn, L., D'Amore, F., Enblad, G., Luminari, S., Radford, J., Barrington, S. F., and Johnson,  
1169 P. (2017). Respons-adjusted therapy for advanced Hodgkin lymphoma (RATHL) trial: longer

- 1170 follow up confirms efficacy of de-escalation after a negative interim PET scan. Hematological  
1171 Oncology, 35(S2): 65–67.  
1172  
  
1173

1174 **Dient behandeling van gevorderd stadium HL gestart te worden met**  
1175 **escBEACOPP of ABVD (module)**

1176 ***Uitgangsvraag:***

1177 Heeft in de eerstelijns-behandeling bij gevorderd stadium HL starten met escBEACOPP of met ABVD  
1178 de voorkeur?

1179 ***Aanbeveling(en):***

- 1180 • Een afweging tussen initieel-escBEACOPP of initieel-ABVD gebaseerde **interim PET-gestuurde**  
1181 **behandeling** dient in samenspraak met de patient, na goede voorlichting over voor- en  
1182 nadelen, te worden gemaakt op basis van ziekte karakteristieken, patiënt karakteristieken en  
1183 patient voorkeuren
- 1184 • Bij het ontbreken van factoren die een keuze voor escBEACOPP op voorhand minder gewenst  
1185 maken (leeftijd, performance score, fertiliteit, patiënt voorkeur), kunnen stadium (III/IV),  
1186 tumor bulk (> 7 cm) en hoge IPS-score, factoren zijn die gezien de betere kans op tumor  
1187 controle pleiten voor therapie met escBEACOPP upfront

1188 ***Overwegingen***

1189 *Zonder* interim PET-sturing van de behandeling is de PFS en OS na behandeling met escBEACOPP  
1190 beter dan na behandeling met ABVD. Er zijn echter geen rechtstreeks vergelijkende studies tussen  
1191 initieel ABVD- en initieel escBEACOPP- interim PET-gestuurde behandeling. Voor zover vergelijkbaar  
1192 lijkt in studies *met* interim PET-gestuurde behandeling de PFS van initiële escBEACOPP-behandeling  
1193 beter dan die van initiële ABVD-behandeling. Dit voordeel van escBEACOPP is in termen van OS op  
1194 korte termijn kleiner en voor de langere termijn nog onbekend. EscBEACOPP behandeling gaat  
1195 gepaard met hogere kans op acute- en late toxiciteit waaronder een hoge kans op infertiliteit. De  
1196 behandelduur kan ook een overweging zijn in de therapiekeuze. Deze is bij escBEACOPP met 12-18  
1197 weken beduidend korter dan de 20-24 weken bij start met ABVD. Vanwege de kans op ernstige acute  
1198 toxiciteit en verhoogde therapie gerelateerde mortaliteit wordt escBEACOPP afgeraden bij leeftijd  
1199 >60 jaar, alsmede bij leeftijd >40 jaar met een ECOG-performance status van >2 of belangrijke  
1200 comorbiditeit.

1201 ***Onderbouwing***

1202 ***Inleiding:***

1203 escBEACOPP en ABVD zijn momenteel de meest gebruikte eerstelijns chemotherapie schema's voor  
1204 patiënten met een gevorderd stadium HL. Tot voor kort waren 6-8 kuren van beide schema's  
1205 gangbaar. Rechtstreekse vergelijking van beide schema's is op beperkte schaal verricht. Er zijn geen  
1206 studies waarbij interim PET-gestuurde ABVD rechtstreeks met al dan niet interim PET-gestuurde  
1207 escBEACOPP behandeling is vergeleken.

1208 ***Conclusie(s):***

<b>SORT Grade</b>	<b>Conclusie</b>
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 PET-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 interim PET-gestuurde behandeling met escBEACOPP versus interim 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 negatieve interim FDG-PET/CT-scan risicofactoren op refractaire ziekte of recidief ziekte (Johnson et al, 2016)

1209

1210 **Samenvatting literatuur:**

1211 *Niet interim FDG-PET-gestuurde behandeling*

1212 De resultaten van 5 prospectieve gerandomiseerde klinische trials waarin behandeling met  
1213 escBEACOPP en ABVD *zonder* interim PET-sturing worden vergeleken zijn in een Cochrane analyse  
1214 samengevat. Het betreffen de EORTC-studie 20012, de Italiaanse studies GSM-HD-2008 en HD2000,  
1215 en de GHSG studies HD9 en HD14 (Carde P et al, 2016; Viviani et al, 2011; Merli et al, 2016; Diehl V et  
1216 al, 2005; von Tresckow B et al, 2012). Deze systematische review concludeert dat zonder interim  
1217 PET-sturing escBEACOPP (in de eerste lijn) resulteert in een betere PFS (Hazard ratio 0.54, 95% CI  
1218 0.45 – 0.64) en OS (Hazard ratio 0.74, 95% CI 0.57 – 0.97) dan ABVD; met na 5 jaar in absolute zin  
1219 een voordeel van ca. 11% voor PFS en 3% voor OS ten opzichte van ABVD (Skoetz et al, 2017).

1220 Er zijn verder nog 2 grote studies met escBEACOPP van belang waarbij niet is gerandomiseerd met  
1221 ABVD en die dus ook niet in bovenstaande systematische review meegenomen zijn. In de HD15  
1222 studie van de GHSG werden 3 verschillende escBEACOPP schema's (6x escBEACOPP vs 8x  
1223 escBEACOPP vs 8x BEACOPP14) prospectief gerandomiseerd met elkaar vergeleken bij 2182  
1224 patiënten met gevorderd stadium HL. Behandeling met 6x escBEACOPP bleek superieur, met een 5-  
1225 jaars PFS en OS van respectievelijk 91% en 95% (Engert, Lancet 2012). Deze resultaten komen  
1226 overeen met resultaten van een andere studie, waarbij een iets ander behandelingschema werd  
1227 gebruikt (namelijk 4 cycli escBEACOPP gevolgd door 4 basisBEACOPP) (Mounier N et al, Ann Oncol  
1228 2014).

1229 Recent zijn de eerste resultaten gepubliceerd van eerste lijnsbehandeling met een anti-CD30  
1230 monoklonaal antilichaam gekoppeld aan vedotin (brentuximab-vedotin, BV) gecombineerd met  
1231 doxorubicine, vinblastine en dacarbazine (BrAVD). (Echelon-studie, Connors NEJMed 2018).  
1232 Patiënten met stadium III of IV HL werden in deze studie gerandomiseerd tussen een behandeling  
1233 met 6 kuren BV-AVD (n=664) of 6 kuren ABVD(n=670). Met een mediane follow-up van 2 jaar was de



1234 modified PFS 82% voor BV-AVD vs 79% voor ABVD (HR 0.77, p=0.03). Een significant verschil in  
1235 overall survival werd niet aangetoond. Er was een hoger percentage perifere neuropathie in de BV-  
1236 AVD arm (67%) versus de ABVD arm(43%) tegenover een lagere incidentie van pulmonale toxiciteit.  
1237 Ook deze studie was *niet* interim PET-gestuurd.

### 1238 *Wel interim FDG-PET-gestuurde behandeling*

1239 Sturing van de behandeling met behulp van een interim FDG-PET/CT-scan wordt sinds een aantal  
1240 jaren onderzocht. Er zijn hierover een aantal klinische studies gepubliceerd maar er zijn geen meta-  
1241 analyses beschikbaar.

1242 *EscBEACOPP* vormde de basis van de interim PET-gestuurde behandeling in de HD18 studie van de  
1243 German Hodgkin Study Group (zie ook de module “interim FDG-PET/CT-scan”) en de (nog niet  
1244 gepubliceerde) AHL 2011 studie van de LYSA. In de HD18 trial werden patiënten bij wie de interim  
1245 PET/CT-scan na 2 cycli *escBEACOPP* negatief was, gerandomiseerd tussen nog 2 aanvullende cycli  
1246 *escBEACOPP* (totaal 4 kuren) of nog 4 aanvullende cycli *escBEACOPP* (totaal 6 kuren). In afwijking van  
1247 de huidige consensus werden patiënten met een Deauville score 3 bij interim FDG-PET/CT-scanning  
1248 in deze studie als PET-positief beschouwd en niet gerandomiseerd. Na 2 kuren *escBEACOPP* werd  
1249 50% van de patiënten als interim PET-negatief (Deauville 1-2) gescoord en de overigen als interim  
1250 PET-positief (25% Deauville 3, 25% Deauville 4). In de interim-PET-*negatieve* groep (Deauville 1-2)  
1251 waren de 5-jaars uitkomsten bij de patiënten behandeld met totaal 4x *escBEACOPP* (PFS 92% en OS  
1252 98 %), non-inferieur aan de met totaal 6x *escBEACOPP* behandelde patiënten. Bij patiënten met een  
1253 *positieve* interim PET/CT-scan (Deauville > 2) bij wie werd doorgegaan tot in totaal 6 kuren  
1254 *escBEACOPP* was de 3-jaars PFS en OS 96% en 99% voor interim PET-Deauville-score 3 en 88% en  
1255 97% voor interim PET-Deauville-score 4. (Appendix online Borchmann P et al, Lancet 2017).

1256 *ABVD* was de basis van de PET-gestuurde behandeling in een 3-tal studies (zie ook de module  
1257 “interim FDG-PET/CT-scan”). In de RATHL-studie werd na 2 kuren *ABVD* in geval van een *negatieve*  
1258 interim FDG-PET/CT-scan (Deauville 1-3), gerandomiseerd tussen doorgaan met *ABVD* of *AVD*  
1259 (zonder bleomycine) in de daarop volgende 4 kuren. Het weg laten van bleomycine uit de daarop  
1260 volgende 4 cycli (*AVD*) was non-inferieur aan *ABVD*. Met deze strategie werd een 5-jaars PFS van 82%  
1261 en een OS van 95% bereikt (Johnson et al, N Engl J Med 2016; Trotman et al, 2017). Belangrijk is dat  
1262 in deze studie ook patiënten met stadium II ziekte met mediastinale bulk (40%) werden geïncludeerd,  
1263 welke een beduidend betere uitkomst hadden dan de patiënten met stadium III en IV ziekte. In de  
1264 interim PET *positieve* groep (Deauville 4-5, ca. 16% van de patiënten) werd met intensificatie naar  
1265 aanvullend 4 cycli *escBEACOPP* (of 6 cycli *BEACOPP-14*) een 5-jaars PFS van 66% en OS van 85%  
1266 bereikt. In vergelijking met de Deauville-score-4 interim PET-positieve groep die up-front behandeld  
1267 werd met *escBEACOPP* in de hierboven genoemde GHSB HD18 studie is de progressie vrije  
1268 overleving in deze *ABVD* behandelde groep beduidend lager.

1269 In de US intergroup studie werden 336 patiënten met stadium III/IV geëvalueerd na 2 cycli *ABVD*. De  
1270 interim PET/CT-scan was positief (Deauville 4 of 5) in 18% van de patiënten en deze patiënten  
1271 werden aanvullend behandeld met 6 cycli *escBEACOPP*, waarbij in deze groep met een positieve  
1272 interim FDG-PET/CT scan een 2 jaars PFS werd bereikt van 64% (Press et al, J Clin Oncol 2016).

1273 Ook in een grote prospectief gerandomiseerde Italiaanse (GITIL) studie werd met *ABVD* gestart  
1274 waarna de behandeling o.b.v. van de interim PET/CT-scan na 2 *ABVD* kuren werd bijgestuurd. In geval  
1275 de interim PET/CT scan negatief was (Deauville score 1-3), werd met nog 4 cycli *ABVD* een 4-jaars PFS  
1276 van 87% en OS van 97% bereikt. De interim PET-positieve patiënten (Deauville 4 of 5) werden met  
1277 *escBEACOPP* behandeld waarmee een 4-jaars PFS van 69% en een OS 89% werd bereikt (Gallamini et  
1278 al, 2018).

- 1279 *Zoeken en selecteren:*
- 1280 Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematische review verricht, maar er werd gebruik gemaakt
- 1281 van recente Cochrane Review met update tot maart 2017.
- 1282 De referenties uit deze richtlijnen werden opnieuw beoordeeld. Vanwege het geringe aantal studies
- 1283 met betrekking tot interim PET-gestuurde behandeling werd hier geen systematische search verricht.
- 1284 Zoekverantwoording: N.v.t.
- 1285
- 1286 Evidence:
- 1287 Geen evidence tabellen, omdat er geen systematische search werd verricht
- 1288
- 1289 **Overwegingen**
- 1290 Tegenover het voordeel van hogere PFS en OS van escBEACOPP staat het hogere risico op acute en
- 1291 late toxiciteit. De therapie gerelateerde mortaliteit (TRM) van escBEACOPP is vooral verhoogd bij
- 1292 patiënten boven de 60 jaar (15-20% TRM) en bij patiënten boven de 40 jaar met een ECOG
- 1293 performance score >2 (15% TRM) (Wongso et al, 2013). Ook bij patiënten boven de leeftijd van 50
- 1294 jaar met een goede performance score is er een hogere TRM dan bij patiënten onder de 40 jaar of
- 1295 tussen de 40 en de 50 jaar (5.7%, 0,7% en 1,7% respectievelijk) (Wongso et al. JCO 2013). De meeste
- 1296 toxiciteit van escBEACOPP wordt gezien tijdens de eerste 2 kuren. In een meta-analyse (Skoetz et al,
- 1297 2017) komt - voor het totaal van de in de betreffende trials behandelde patiënten - geen duidelijk
- 1298 verschil in TRM van escBEACOPP ten opzichte van ABVD naar voren. EscBEACOPP gaat gepaard met
- 1299 een hogere incidentie van graad 3 en 4 hematologische toxiciteit, infecties, misselijkheid en alopecia
- 1300 t.o.v. ABVD. Met de beperkte follow-up uit de meta-analyse zijn er geen significante verschillen in
- 1301 secundaire maligniteiten, m.u.v. een hoger risico op MDS /AML (1.2% na escBEACOPP t.o.v. 0.3% na
- 1302 ABVD). Een gevolg van de betere PFS met escBEACOPP zullen ten opzichte van ABVD minder
- 1303 patiënten een 2<sup>e</sup> lijns behandeling ondergaan, hetgeen ook gepaard gaat met aanzienlijke toxiciteit.
- 1304 Daarnaast is een zeer belangrijke factor de hoge kans op infertiliteit na escBEACOPP (>80% na
- 1305 behandeling met 6 kuren).
- 1306 Op grond van deze gegevens is de werkgroep van mening dat escBEACOPP niet gegeven dient te
- 1307 worden aan patiënten ouder dan 60 jaar, patiënten boven de 40 jaar met een ECOG performance >2
- 1308 of bij belangrijke co-morbiditeit.
- 1309 Er zijn helaas nog geen data van studies die interim PET-gestuurde escBEACOPP behandeling
- 1310 rechtstreeks hebben vergeleken met interim PET-gestuurde ABVD behandeling. Het voordeel van
- 1311 minder bijwerkingen dient te worden afgewogen tegen de lagere kans op (progressie vrije)
- 1312 overleving met ABVD. In de RATHL-studie hadden de patiënten met stadium III/IV ziekte een 3-jaars
- 1313 PFS van 82% indien zij na 2 kuren een negatieve FDG-PET/CT-scan hadden. De 3-jaars PFS overleving
- 1314 bij stadium III/IV patiënten met een positieve interim FDG-PET/CT-scan die escaleerden naar
- 1315 escBEACOPP was slechts 64%. Ook de overall survival tussen deze 2 groepen was verschillend met
- 1316 98% voor de interim PET-negatieve patiënten en 88% voor de interim PET-positieve patiënten. Een
- 1317 positieve FDG-PET/CT-scan na 2 ABVD kuren is ondanks escalatie naar escBEACOPP dus een
- 1318 ongunstige situatie. In de RATHL-studie worden helaas geen predictieve factoren gegeven voor
- 1319 interim FDG-PET/CT-positiviteit. In de subgroep patiënten die wel een negatieve FDG-PET/CT-scan
- 1320 hadden na 2 ABVD kuren was de kans op een PFS-event hoger bij stadium III/IV patiënten ten
- 1321 opzichte van stadium II patiënten, en ook bij patiënten met een IPS  $\geq 3$  ten opzichte van patiënten
- 1322 met IPS 1-2 (Johnson et al. NEJM 2016; Trotman et al. 2017).

1323 In de PET gestuurde Italiaanse Gitl studie zijn wel risicofactoren voor een positieve FDG-PET/CT-scan  
1324 na 2 ABVD kuren beschreven, namelijk een IPS>1 en grote tumormassa (nodale massa > 7cm). Naar  
1325 de mening van de werkgroep zijn bij het ontbreken van factoren die een keuze voor escBEACOPP op  
1326 voorhand minder gewenst maken (leeftijd, performance score, fertiliteit, patiënt voorkeur) tumor  
1327 bulk (nodale massa >7cm) en IPS score >1, factoren die gezien de betere kans op tumor controle  
1328 pleiten voor initiële therapie met escBEACOPP.

1329 Het escBEACOPP schema is goed toepasbaar, mits voldoende ervaring met dit schema bij de  
1330 behandelaar en het behandelteam aanwezig zijn en de noodzakelijke ondersteunende profylactische  
1331 maatregelen (G-CSF, antibiotische profylaxe) worden toegepast. Dit is inclusief adequate  
1332 infrastructuur voor supportieve care (thrombocytentransfusie, 25% van de patienten)  
1333 en acute opvang van hematologische toxiciteit (koorts bij neutropenie, 20% van de patienten)  
1334 (Borchmann Lancet 2017). Indien gestart wordt met ABVD is het van belang om bij de individuele  
1335 patiënt vooraf een inschatting te maken of escBEACOPP haalbaar is in geval van een positieve interim  
1336 PET/CT-scan. Nogmaals zij benadrukt dat indien wordt gestart met ABVD en de mogelijkheid van  
1337 escalatie naar escBEACOPP open is, **voor** de start van de ABVD behandeling fertiliteitspreservatie  
1338 dient te worden overwogen (zie module fertiliteit).

1339 Toepassing van het BV-AVD schema conform de ECHELON-1 studie is op dit moment in Nederland  
1340 nog niet mogelijk aangezien Brentuximab-Vedotin nog niet is geregistreerd in Europa voor de eerste  
1341 lijns-behandeling van het HL. Daarnaast is er nog onvoldoende evidence voor een progressie vrij  
1342 overlevingsvoordeel van *niet* PET-gestuurd BrAVD ten opzichte van *wel* PET-gestuurd ABVD of  
1343 escBEACOPP. Het voordeel van minder pulmonale toxiciteit valt grotendeels weg door het kunnen  
1344 weglaten van bleomycine in een groot deel van de ABVD behandelde patiënten na 2 kuren en het  
1345 beperken tot 4 kuren in een grote groep bij de escBEACOPP strategie. Indien vergoeding in de  
1346 toekomst gerealiseerd wordt is BV-AVD wel optie bij patiënten met contra-indicaties voor  
1347 bleomycine.

1348

#### 1349 *Referenties:*

- 1350 • Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight cycles of ABVC versus four Cycles of  
1351 BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International  
1352 Prognostic Score  $\geq 3$ , High-risk Hodgkin Lymphoma: first Results of the Phase III *EORTC*  
1353 *20012* Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2016;10:2028-36.
- 1354 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al, Lohri A, Greil R, Eichenauer, Zijlstra J, et al. PET-  
1355 guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results  
1356 of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study  
1357 Group. *Lancet* 2017 .
- 1358 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. escBEACOPP with of without Rituximab in interim-  
1359 PET-positive advanced-stage Hodgkin lymphoma: updated results of the international,  
1360 randomized phase 3 GHSG HD18 trial. *Hematological Oncology*, 35(S2): 65, a53.
- 1361 • Diehl V, Franklin J, Pfreunschuh M et al. Standard and increase-dose BEACOPP chemotherapy  
1362 compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease (*HD9 study*). *N Engl J Med*  
1363 2005;18:353-357.
- 1364 • Engert A, Haverkamp H, Markova J, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided  
1365 radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's Lymphoma (HD15 trial): a  
1366 randomized, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;12: 1791-9

- 1367 • Gallamini A, Tarella C, et al. Early chemotherap intensification with escalated BEACOPP in  
 1368 patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission  
 1369 tomography/computed tomography after two ABVD cycles : long-term results of the GITIL/FIL  
 1370 HD 0607 trial. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.2543>
- 1371 • Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment Guided by interim PET-CT scan  
 1372 in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016;23:2419-29.
- 1373 • Kobe C, Georgen H, Baues C et al. Outcome-based interpretation of early interim PET in  
 1374 advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018 Nov 22;132(21):2273-2279.
- 1375 • Merli F, Luminari S, Gobbi P, et al. Long-term results of the *HD2000* trial comparing ABVD  
 1376 versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin  
 1377 lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2016;34:1175-81.
- 1378 • Mounier N, Brice P, Bologna S, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles >=  
 1379 baseline): final results in Stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34  
 1380 randomized trial. *Ann Oncol* 2014;25:1622-8.
- 1381 • Press OW, Li H, Schoder H, et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III  
 1382 to IV Hodgkin Lymphoma using early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission  
 1383 Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* 2016;10:2020-7.
- 1384 • Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line  
 1385 chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people  
 1386 with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma (review). *Cochrane Database*  
 1387 *of Systematic Reviews* 2017, issue 5.
- 1388 • Trotman, J., Fosså, A., Federico, M., Stevens, L., Kirkwood, A., Clifton-Hadley, L., Patrick, P.,  
 1389 Berkahn, L., D'Amore, F., Enblad, G., Luminari, S., Radford, J., Barrington, S. F., and Johnson,  
 1390 P. (2017). *Respons-adjusted therapy for advanced Hodgkin lymphoma (RATHL) trial: longer*  
 1391 *follow up confirms efficacy of de-escalation after a negative interim PET scan. Hematological*  
 1392 *Oncology, 35(S2): 65–67. doi: 10.1002/hon.2437 53.*
- 1393 • Viviani S, Zinzani P, Rambaldi A et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when  
 1394 high-dose salvage is planned (*GSM-HD 2008 study*). *New Engl J Med* 2011;365: 203-212.
- 1395 • Von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs et al, Dose intensification in early unfavorable Hodgkin's  
 1396 lymphoma: final analysis of the Germao Hodgkin Study Group *HD14 trial*. *J Clin Oncol*  
 1397 2012;30:907-13
- 1398 • Wongso D, Fuchs M, Plütschow A et al. Treatment-related mortality in patients with  
 1399 advanced-stage Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin study group. *J Clin*  
 1400 *Oncol*. 2013 Aug;31(22):2819-24

1401

1402

## 1403 **Behandeling patiënten ≥60 jaar**

1404  
1405 Er is slechts zeer beperkt literatuur beschikbaar over behandeling van HL bij patiënten van ≥60 jaar.  
1406 De oudere patiënten met HL vormen een sterk heterogene groep patiënten bij wie toxiciteit van de  
1407 behandeling en comorbiditeit c.q. mate van fit zijn een doorslaggevende rol spelen bij de  
1408 mogelijkheden en keuze van behandeling. Op basis van populatie studies is ongeveer 20% van alle HL  
1409 patiënten ouder dan 60 jaar, terwijl in de grote gerandomiseerde studies slechts 10% van de  
1410 patiënten ouder dan 60 jaar is. Dit is naar alle waarschijnlijk een gevolg van de strenge inclusie  
1411 criteria waar veel ouderen niet aan voldoen. Bij oudere patiënten bestaat er vaker dan bij jongeren  
1412 een gevorderd stadium. Ook worden er vaker slechte prognostische factoren, B symptomen en EBV-  
1413 positieve lymfomen gevonden. Verder hebben ouderen vaak co-morbiditeit en zijn ze vaker 'niet-fit'.  
1414 Deze factoren maken het lastig de juiste therapie te kiezen voor de individuele patiënt.  
1415 In de beschikbare literatuur wordt benoemd dat een 'comprehensive geriatric assessment' (CGA) zou  
1416 kunnen bijdragen in de beoordeling of patiënten bepaalde behandelingen aan zouden kunnen. Er is  
1417 echter geen eenvoudige, praktisch toepasbare test die hiervoor in de routine praktijk kan worden  
1418 gebruikt. Een advies hierover kan derhalve niet in deze richtlijn worden opgenomen. Een afweging of  
1419 de patiënt fit genoeg beschouwd kan worden voor behandeling met ABVD wordt overgelaten aan de  
1420 behandelend arts. Een belangrijke factor daarbij is vooral de afwezigheid van pulmonale  
1421 comorbiditeit.  
1422 Hieronder volgt een overzicht van het behandeladvies van de werkgroep dat in bijgaande module is  
1423 uitgewerkt.  
1424

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

1425  
1426

### 1427 ***Uitgangsvraag:***

## 1428 **Welk chemotherapie schema moet worden gebruikt bij de** 1429 **behandeling van de oudere patiënt (≥60 jaar) met Hodgkin** 1430 **Lymfoom?**

1431

### 1432 ***Aanbeveling(en):***

1433 -Voor fitte patiënten van 60 tot 70 jaar:

- 1434 • Beperkt stadium: Behandeling conform <60 jaar op geleide van de interim PET/CT-scan na 2  
1435 kuren ABVD. Geen escalatie naar escBEACOPP in geval van positieve interim PET/CT-scan

- 1436 • Gevorderd stadium: Behandeling conform <60 jaar met ABVD inclusief interim PET/CT-scan,  
1437 zonder escalatie naar escBEACOPP.

1438

1439 -Voor patiënten ≥70 jaar en patiënten van 60-70 jaar die niet fit zijn:

- 1440 • Beperkt stadium: 3x CHOP-21 + Involved Node-radiotherapie
- 1441 • Gevorderd stadium: 6x CHOP-21 + radiotherapie op beperkte FDG-PET/CT positieve laesies  
1442 na afloop van de CHOP behandeling

1443

## 1444 **Onderbouwing**

### 1445 **Inleiding:**

1446 Uit de HD10 en HD11 fase 3 studies van de GHSG en uit retrospectieve analyses blijkt dat aan  
1447 ouderen van 60-70 jaar 2 kuren ABVD zonder ernstige toxiciteit kan worden gegeven (Boll, 2013  
1448 ;Stamatoullas, 2015). Indien 4 of meer kuren ABVD worden gegeven treedt in meer dan 50% van de  
1449 oudere patiënten graad 3-4 toxiciteit op, waaronder bleomycine geïnduceerde long toxiciteit (tot  
1450 24% van de patiënten).

1451 Bij patiënten van 60-70 jaar met gevorderd stadium HL behandeld met ABVD werden in een  
1452 retrospectieve analyse gunstige respons percentages en 5-jaars OS van 67% gevonden (Stamatoullas,  
1453 2015). BEACOPP is voor patiënten in deze leeftijdscategorie te toxisch en gaat gepaard met een  
1454 percentage fatale toxiciteit van 21% (Ballova, 2005). Uit de HD 10 en HD13 subanalyse van oudere  
1455 patiënten met beperkt stadium HL zonder risicofactoren blijkt dat de bleomycine uit de laatste 2  
1456 ABVD kuren kan worden weggelaten zonder nadelig effect op respons percentage, OS en PFS (Boll,  
1457 2016).

1458

1459 Uit retrospectieve studies, reviews en population-based studies blijkt dat patiënten ≥70 jaar en  
1460 patiënten van 60-70 die niet fit zijn, van ABVD kuren veel bijwerkingen krijgen en dat er frequent  
1461 uitstel van kuren of dosis aanpassingen plaats vinden.

1462 De studie van Kolstad et al(Kolstad, 2007) laat zien dat met CHOP-21 goede complete remissie  
1463 percentages kunnen worden bereikt met 3 jaar OS 79% en PFS 76%.

1464

### 1465 **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

1466 **Samenvatting literatuur:**

1467 *Algemene literatuur ouderen met Hodgkin lymfoom*

1468 In 5 relevante reviews (Proctor, 2009 ;Bjorkholm, 2011 ;Halbsguth, 2011 ;Thyss, 2014 ;Bachanova,  
1469 2016) worden diverse aspecten van epidemiologie en pathogenese, tot ‘comprehensive geriatric  
1470 assessment’ (CGA) scores en nieuwe middelen voor behandeling van het HL bij oudere patienten  
1471 besproken. Samenvattend is 20% van alle HL patiënten 60 jaar of ouder, waarbij opvalt dat in fase 3  
1472 studies slechts maximaal 10% van de patiënten ≥60 jaar is. De incidentie blijft laatste 10 jaar stabiel  
1473 op 2-3/100.000 inwoners. Oudere patiënten hebben een hogere incidentie EBV (EBER) positief HL,  
1474 vaker B-symptomen, een hogere WHO score en vaker een gevorderd stadium bij presentatie,  
1475 factoren die die alle geassocieerd zijn met een slechtere prognose. Ook is er vaak sprake van co-  
1476 morbiditeit bestaande uit cardiovasculaire problemen, hypertensie, COPD en diabetes mellitus die  
1477 ook een bijdrage leveren aan de slechtere OS dan die van jongeren.  
1478 Engert et al (Engert, 2005) heeft binnen de groep patiënten van 60 jaar of ouder de klinische  
1479 presentatie, het beloop, de toxiciteit van de behandeling en de resultaten geanalyseerd in  
1480 vergelijking met die van jongere HL patiënten. De patiënten waren behandeld in de HD5, -6, -7, -8, en  
1481 -9 studies van de German Hodgkin Study Group (GHSg). Naast het feit dat er minder ouderen in  
1482 studies worden geïncludeerd, afgezet tegen het percentage oudere patiënten met HL in de algemene  
1483 bevolking (8,8% vs 20-40%), krijgen ouderen minder vaak de volledig voorgeschreven dosis  
1484 chemotherapie met als gevolg een lagere dosis intensiteit en hebben zij meer last van toxiciteit (m.n.  
1485 leukopenie, infecties en cardiorespiratoire bijwerkingen). De complete remissie percentages zijn wel  
1486 ongeveer gelijk aan die van jongeren maar de OS en freedom from treatment failure (FFTF) zijn lager,  
1487 o.a. door hogere therapie gerelateerde mortaliteit. Er werden in deze analyse geen uitspraak gedaan  
1488 welke behandeling het beste is voor oudere patiënten.

1489

1490 *Beperkt stadium HL >60 jaar*

1491 Böll et al. (Boll, 2013) onderzochten de tolerabiliteit van 4 kuren ABVD bij patiënten van 60-75 jaar en  
1492 vergeleken dit met patiënten <60 jaar. Bij 14% van deze patiënten in de gecombineerde analyse van  
1493 de HD10 (beperkt stadium-favorable; mediane leeftijd 65 jaar (range 60-75)) en de HD11 (beperkt  
1494 stadium-unfavorable; mediane leeftijd 64 jaar (range 60-74)) kon de behandeling niet volgens  
1495 schema worden gegeven, vooral vanwege toxiciteit. Het gemiddelde uitstel was tweemaal zo hoog  
1496 bij ouderen vergeleken met jongere patiënten (2.2 versus 1.2 weken). Negenvijftig procent van de  
1497 ouderen kreeg een dosis intensiteit van tenminste 80% vergeleken met 85% van de jongere  
1498 patiënten. Ernstige toxiciteit (WHO-graad 3 en 4), inclusief leukopenie, misselijkheid en infecties trad  
1499 vaker op, namelijk in 68% van oudere patiënten. De TRM was 5%. Complete remissies werden  
1500 behaald bij 89% van oudere patiënten, 3% had progressieve ziekte en 11% kreeg een recidief. Na een  
1501 mediane observatie van 92 maanden was 28% van de patiënten overleden. De 5-jaars PFS was 75%  
1502 (95% CI, 66% to 82%). De auteurs concludeerden dat 4 kuren ABVD gepaard gaan met aanzienlijke  
1503 toxiciteit, een lagere relatieve dosisintensiteit en hieruit volgend een lagere OS ten opzichte van de  
1504 jongeren.

1505 In een vervolgstudie van Böll et al. uit 2016 (Boll, 2016) werd het effect van bleomycine toxiciteit  
1506 geanalyseerd in de groep patiënten >60jaar uit de HD10 en -13 studies van de GHSg die een beperkt  
1507 stadium HL zonder risicofactoren hadden. Er werden 137 patiënten behandeld met 2xABVD, 82  
1508 patiënten met 2xAVD en 68 patiënten met 4xABVD. Allen kregen involved-field radiotherapie.  
1509 Bleomycine toxiciteit was zeldzaam bij patiënten die 2 kuren ABVD kregen terwijl 10% bleomycine  
1510 longtoxiciteit gezien werd bij 4 kuren ABVD, waarvan in de helft van de gevallen lethaal. Het

1511 percentage complete remissie varieerde van 96% tot 99% in de groepen die 2 cycli chemotherapie  
1512 kregen. Echter na 4xABVD was het percentage CR slechts 88%, deels ten gevolge van de hogere  
1513 mortaliteit t.g.v. deze behandeling. Weglaten van bleomycine had geen effect gehad op CR, PFS en  
1514 OS alhoewel de studie daarvoor niet gepowered was.

1515

1516 *Gevorderd stadium HL >60 jaar*

1517 Ballova et al. beschrijven in de gerandomiseerde fase 3 HD9-ouderen studie van de GHSG de  
1518 resultaten van de behandeling met 8x COPP/ABVD versus 8x BEACOPP voor patiënten van 66-75 jaar  
1519 met gevorderd stadium HL (Ballova, 2005). Achtenzestig van de 75 geregistreerde patiënten waren  
1520 evalueerbaar: 26 kregen COPP-ABVD en 42 BEACOPP-baseline. Er waren geen significante verschillen  
1521 tussen COPP-ABVD en BEACOPP wat betreft complete remissie (76%), overall survival (50%) en (FFTF)  
1522 (46%) op 5 jaar. Na BEACOPP ontstonden er minder recidieven, echter dit gaf wel een hogere  
1523 therapie gerelateerde mortaliteit waardoor de OS na 5 jaar niet verschilde tussen de twee armen.  
1524 De Eastern Cooperative Oncology Group vergeleek ABVD met Stanford V (doxorubicin, vinblastine,  
1525 mechlorethamine, vincristine, bleomycin, etoposide, prednisone) (Evens, 2013). Er deden 44  
1526 patiënten ≥ 60 jaar met een gevorderd stadium HL mee (6%). De response percentages, ziekte vrije  
1527 overleving, en OS verschilde niet tussen beide studie armen. De TRM was 9% in de groep ouderen  
1528 (versus 0,3% bij de jongeren). Bleomycine gerelateerde longtoxiciteit was 24% en kwam vooral voor  
1529 in de ABVD arm.

1530 Er zijn 7 fase 2 studies gepubliceerd die voldeden aan de criteria voor de literatuur search voor deze  
1531 richtlijn (Zinzani, 2000; Macpherson, 2002; Halbsguth, 2010; Boll, 2011; Proctor, 2012; Forero-Torres,  
1532 2015; Friedberg, 2017). Deze fase 2 studies betreffen alle combinaties van chemotherapie schema's  
1533 die in Nederland vrijwel niet gebruikt worden, of met middelen die niet geregistreerd zijn voor deze  
1534 indicatie. Zij worden daarom hier niet verder besproken.

1535

1536 *Zoeken en selecteren:*

1537 Er werd een systematische literatuur search uitgevoerd naar aanleiding van de vraagstelling: 'Wat is  
1538 meest geschikte chemotherapie voor HL patiënten van 60 jaar en ouder'.

1539

1540 De werkgroep heeft van tevoren niet precies de uitkomstmaten gedefinieerd en hanteerde de in de  
1541 studies gebruikte definities.

1542

1543 In de databases PubMed, Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar de  
1544 behandeling van HL bij ouderen. De zoekverantwoording is te vinden in bijlage 1.

1545

1546 De literatuurzoekactie leverde 724 referenties op. De studies werden geselecteerd op grond van de  
1547 volgende selectiecriteria die voorkwamen in titel of abstract:

- 1548 • 'Hodgkin lymfoma'
- 1549 • 'Elderly' of een synoniem hiervan
- 1550 • 'Treatment/therapy'
- 1551 • 'Clinical trial'
- 1552 • 'Retrospective study'
- 1553 • 'Prospective study'
- 1554 • Publicatie datum na 1 januari 2000 in een 'peer reviewed' tijdschrift



- 1555 • Eerste lijnbehandeling  
1556 • Er moest een ‘full manuscript’ te vinden zijn in de relevante databases.

1557  
1558

1559 Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 32 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging  
1560 van de volledige tekst, werden vervolgens 6 studies geëxcludeerd; 1x omdat een artikel niet is  
1561 gepubliceerd in een peer reviewed tijdschrift, 2x omdat het om een commentaar op een in hetzelfde  
1562 issue gepubliceerd artikel ging, 1x omdat het een onderzoek naar effect van 2 verschillende vormen  
1563 van radiotherapie betrof en 1x omdat in het artikel geen aparte beschrijving van de resultaten  
1564 behaald bij de subgroep van oudere patiënten werd gegeven. Uiteindelijk zijn 26 studies definitief  
1565 geselecteerd. Deze zijn in dit deel van de richtlijn weergegeven indien ze relevante informatie voor  
1566 de Nederlandse praktijk bevatten.

1567

1568 Zoekverantwoording: N.v.t.

1569

1570 Evidence:

1571 Geen evidence tabellen

1572

### 1573 **Overwegingen**

1574 De aanbevelingen zijn grotendeels tot stand gekomen op basis van een beperkt aantal gepubliceerde  
1575 analyses over de subgroep van oudere HL patiënten variërend in leeftijd van 60 tot 75 jaar. De  
1576 patiënten zijn in de meeste gevallen behandeld met ABVD. In sommige studies is het effect van het  
1577 weglaten van bleomycine bestudeerd. Uit de geraadpleegde literatuur blijkt dat oudere patiënten in  
1578 drie groepen kunnen worden opgedeeld: fitte patiënten van 60-70 jaar, niet-fitte patiënten van 60-  
1579 70 jaar en patiënten ouder dan 70 jaar. De term “fitheid” is de praktijk lastig te hanteren. In enkele  
1580 retrospectieve studies is fitheid bepaald aan de hand van een ‘comprehensive geriatric assessment’  
1581 (CGA) en het kunnen uitvoeren van dagelijkse activiteiten in het dagelijks leven (ADL). Deze factoren  
1582 lijken voorspellend voor totale overleving, maar zijn geen gevalideerde scoresystemen voor de  
1583 individuele patiënt. Daarnaast is het van belang te realiseren dat fitheid en comorbiditeit  
1584 verschillende factoren zijn. In de dagelijkse praktijk wordt er vrijwel geen gebruik gemaakt van  
1585 scoresystemen ter beoordeling van fitheid. Bleomycine longtoxiciteit bij ouderen wordt regelmatig  
1586 beschreven in de geraadpleegde literatuur. (Evens, 2012; Evens, 2013; Stamatoullas, 2015) De  
1587 incidentie varieert van 20-32% en er wordt in het algemeen geen onderliggende risico factor  
1588 gevonden (roken, COPD), behalve een mogelijke associatie met G-CSF in één studie (Evens, 2012).  
1589 Bleomycine toxiciteit is frequent fataal. Uit de analyse van Boll et al. uit 2016 bleek dat bij 2 kuren  
1590 ABVD, bleomycine toxiciteit zeldzaam is. Het lijkt dus verstandig de bleomycine laagdrempelig weg te  
1591 laten of zelfs in een enkel geval helemaal niet te geven. De werkgroep adviseert de bleomycine  
1592 standaard na 2 kuren niet meer te geven, zowel in de favorable als de unfavorable subgroep.  
1593 De aanbeveling om CHOP te geven aan patiënten ouder dan 70 jaar is afkomstig van een kleine  
1594 retrospectieve studie die echter goede OS en PFS geeft zeker in vergelijking met andere  
1595 retrospectieve of fase 2 studies. Met name het feit dat dit in het algemeen goed wordt verdragen en  
1596 relatief weinig bijwerkingen geeft is een belangrijke overweging geweest bij de aanbeveling van de  
1597 werkgroep.

1598 Bij de zeer oude patiënt of de patiënt met ernstige comorbiditeit die geen CHOP kan verdragen zijn  
1599 PECC, LOPP of radiotherapie op gelokaliseerde ziekte redelijke alternatieven.  
1600

1601 **Referenties:**

- 1602 • Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in the elderly, pregnant, and HIV-infected.  
1603 *Semin Hematol* 2016; **53**(3): 203-208.
- 1604 • Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, Pfistner B, Muller-Hermelink HK, Duhmke E *et al.* A  
1605 prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSg) for  
1606 elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-  
1607 ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005; **16**(1): 124-131.
- 1608 • Bishton MJ, Hubbard R, Witherall R, Jones SG, Richardson F, James EJ *et al.* Era-by-era  
1609 improvement in survival for elderly patients with Hodgkin lymphoma; outcome data from a  
1610 large population-based cohort. *Ann Oncol* 2015; **26**(11): 2356-2357.
- 1611 • Bjorkholm M, Svedmyr E, Sjoberg J. How we treat elderly patients with Hodgkin lymphoma.  
1612 *Curr Opin Oncol* 2011; **23**(5): 421-428.
- 1613 • Boll B, Bredenfeld H, Gorgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M *et al.* Phase 2 study of PVAG  
1614 (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable  
1615 or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; **118**(24): 6292-6298.
- 1616 • Boll B, Gorgen H, Fuchs M, Pluetschow A, Eich HT, Bargetzi MJ *et al.* ABVD in older patients  
1617 with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10  
1618 and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2013; **31**(12): 1522-1529.
- 1619 • Boll B, Goergen H, Behringer K, Brockelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A *et al.* Bleomycin in older  
1620 early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study  
1621 Group (GHSg) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016; **127**(18): 2189-2192.
- 1622 • Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Duhmke E *et al.* Hodgkin's lymphoma  
1623 in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study  
1624 Group. *J Clin Oncol* 2005; **23**(22): 5052-5060.
- 1625 • Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, Nabhan C, Karmali R, Hanson B *et al.* A retrospective  
1626 multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the  
1627 modern era. *Blood* 2012; **119**(3): 692-695.
- 1628 • Evens AM, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM *et al.* The efficacy and  
1629 tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older  
1630 Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup  
1631 trial E2496. *Br J Haematol* 2013; **161**(1): 76-86.
- 1632 • Feltl D, Vitek P, Zamecnik J. Hodgkin's lymphoma in the elderly: the results of 10 years of  
1633 follow-up. *Leuk. Lymphoma* 2006; **47**(8): 1518-1522.
- 1634 • Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, Chen R, Olsen G, Boccia RV *et al.* Phase 2 study of  
1635 frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years  
1636 and older. *Blood* 2015; **126**(26): 2798-2804.
- 1637 • Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, Cline VJM, Patel Donnelly D, Flynn PJ *et al.*  
1638 Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients  
1639 aged  $\geq$ 60 years with HL. *Blood* 2017; **130**(26): 2829-2837.
- 1640 • Halbsguth TV, Nogova L, Mueller H, Sieniawski M, Eichenauer DA, Schober T *et al.* Phase 2  
1641 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and

1642 prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin  
1643 Study Group (GHSG). *Blood* 2010; **116**(12): 2026-2032.

1644 • Halbsguth TV, Boll B, Borchmann P, Diehl V. The unique characteristics and management of  
1645 patients over 60 years of age with classic Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig. Rep* 2011;  
1646 **6**(3): 164-171.

1647 • Kolstad A, Nome O, Delabie J, Lauritzsen GF, Fossa A, Holte H. Standard CHOP-21 as first line  
1648 therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2007; **48**(3): 570-  
1649 576.

1650 • Landgren O, Algernon C, Axdorph U, Nilsson B, Wedelin C, Porwit-MacDonald A *et al.*  
1651 Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of  
1652 chemotherapy in relation to prognosis. *Haematologica* 2003; **88**(4): 438-444.

1653 • Macpherson N, Klasa RJ, Gascoyne R, O'Reilly SE, Voss N, Connors JM. Treatment of elderly  
1654 Hodgkin's lymphoma patients with a novel 5-drug regimen (ODBEP): a phase II study. *Leuk.*  
1655 *Lymphoma* 2002; **43**(7): 1395-1402.

1656 • Proctor SJ, Wilkinson J, Sieniawski M. Hodgkin lymphoma in the elderly: a clinical review of  
1657 treatment and outcome, past, present and future. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; **71**(3): 222-  
1658 232.

1659 • Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, Watson GC, Lucraft HH, Mainou-Fowler T *et al.* Evaluation of  
1660 treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the  
1661 SHIELD study. *Blood* 2012; **119**(25): 6005-6015.

1662 • Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, Mareschal S, Camus V, Rahal I *et al.* Outcome of  
1663 patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD  
1664 chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the  
1665 elderly. *Br J Haematol* 2015; **170**(2): 179-184.

1666 • Stark GL, Wood KM, Jack F, Angus B, Proctor SJ, Taylor PR. Hodgkin's disease in the elderly: a  
1667 population-based study. *Br J Haematol* 2002; **119**(2): 432-440.

1668 • Thyss A, Saada E, Gastaud L, Peyrade F, Re D. Hodgkin's Lymphoma in Older Patients: an  
1669 Orphan Disease? *Mediterr. J Hematol Infect Dis* 2014; **6**(1).

1670 • Weekes CD, Vose JM, Lynch JC, Weisenburger DD, Bierman PJ, Greiner T *et al.* Hodgkin's  
1671 disease in the elderly: improved treatment outcome with a doxorubicin-containing regimen.  
1672 *J Clin Oncol* 2002; **20**(4): 1087-1093.

1673 • Zallio F, Tamiazzo S, Monagheddu C, Merli F, Ilariucci F, Stelitano C *et al.* Reduced intensity  
1674 VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients:  
1675 results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Br J*  
1676 *Haematol* 2016; **172**(6): 879-888.

1677 • Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, Barbieri E, Galuppi A, Gherlinzoni F *et al.* Efficacy of  
1678 the VBM regimen in the treatment of elderly patients with Hodgkin's disease. *Haematologica*  
1679 2000; **85**(7): 729-732.

1680

1681

1682

## 1683 **Behandeling van refractair- of recidief Hodgkin lymfoom**

1684

### 1685 **Samenvatting:**

1686 Algemeen:

- 1687 • Behandeling van patiënten met een refractair- of recidief Hodgkin lymfoom dient plaats te  
1688 vinden in een centrum met expertise op gebied van recidief Hodgkin lymfoom inclusief  
1689 autologe stamceltransplantatie.
- 1690 • Recidief of refractaire ziekte dient waar mogelijk histologisch bevestigd te worden

1691 Tweedelijnsbehandeling en respons:

- 1692 • Tweedelijns chemotherapie behandeling bij fitte patiënten met DHAP of GDP chemotherapie  
1693 zijn goede behandelopties.
- 1694 • Responseevaluatie middels FDG-PET/CT-scan dient verricht te worden na 2 of 3 cycli  
1695 tweedelijns chemotherapie
- 1696 • Bij het bereiken van een metabole complete response op tweedelijns chemotherapie dient  
1697 gecontinueerd te worden met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie
- 1698 • Bij het bereiken van een partiële metabole response op tweedelijns chemotherapie kan  
1699 gecontinueerd worden met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie.  
1700 Alternatieve strategieën zijn het streven naar een complete metabole respons voor  
1701 transplantatie met derdelijns behandeling met brentuximab-vedotin, een ander  
1702 chemotherapieschema, radiotherapie of aanvullende behandeling na autologe  
1703 stamceltransplantatie
- 1704 • Bij het niet bereiken van een partiële response op tweedelijns chemotherapie wordt  
1705 aanvullende behandeling met brentuximab vedotin of een ander tweedelijns chemotherapie  
1706 schema geadviseerd, waarbij indien responsief alsnog gecontinueerd kan worden met hoge  
1707 dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie
- 1708 • Bij het niet bereiken van een partiële response na brentuximab vedotin wordt  
1709 pembrolizumab geadviseerd, waarbij indien responsief alsnog gecontinueerd kan worden  
1710 met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie of continueren van  
1711 pembrolizumab

1712 Consolidatiebehandeling:

- 1713 • Consolidatiebehandeling met brentuximab-vedotin na autologe stamceltransplantatie kan  
1714 overwogen worden bij patiënten die voor transplantatie geen complete metabole respons  
1715 hebben bereikt
- 1716 • Radiotherapie na autologe stamceltransplantatie als alternatieve consolidatiebehandeling op  
1717 PET-positieve laesies kan overwogen worden bij patiënten die voor transplantatie geen  
1718 complete metabole respons hebben bereikt

1719 Recidief na autologestamceltransplantatie:

- 1720 • Bij een recidief na autologe stamceltransplantatie is brentuximab vedotin eerste keus, tenzij  
1721 de patient eerder refractair is gebleken op brentuximab-vedotin

- 1722 • Bij onvoldoende respons na brentuximab vedotin zijn pembrolizumab en nivolumab  
1723 gelijkwaardige behandelopties
- 1724 • Allogene stamceltransplantatie dient afhankelijk van leeftijd, comorbiditeit en  
1725 beschikbaarheid van een donor overwogen te worden bij patiënten met responsieve ziekte  
1726 bij een recidief na autologe stamceltransplantatie.

## 1727 Inleiding

1728 De meeste patiënten met een Hodgkin lymfoom bereiken een langdurige complete remissie na  
1729 eerstelijnsbehandeling. Circa 5-12% van de patiënten met beperkt stadium Hodgkin lymfoom en 15-  
1730 30% van de patiënten met gevorderd stadium Hodgkin lymfoom ontwikkelt refractaire of recidief  
1731 ziekte. (Andre, JCO 2017; Radford NEJM 2015, Johnson NEJM 2016, Borchmann Lancet 2017) Van  
1732 alle patiënten die tweedelijnsbehandeling ondergaan heeft ca. 1/3 refractaire ziekte, 1/3 heeft een  
1733 relapse binnen een jaar en 1/3 heeft een relapse langer dan een jaar na bereiken van een eerste  
1734 complete remissie (Engert, JCO 2009, Radford, BMJ 1997).

1735 Het doel van de behandeling van een gerecidiveerd/refractair Hodgkin lymfoom is om alsnog  
1736 langdurige ziektecontrole en overleving te bewerkstelligen. Re-inductie chemotherapie kan een  
1737 complete respons induceren in meer dan de helft van de patiënten met een recidief/refractair  
1738 Hodgkin lymfoom, maar langdurige ziektevrije overleving vereist in het algemeen consolidatie met  
1739 hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie (Colins BJH 2014, NCCN guidelines).  
1740 Brentuximab-vedotin heeft een duidelijke plaats bij de behandeling van refractaire patiënten, en er  
1741 zijn vele studies gaande met checkpoint inhibitoren die in deze fase ingezet kunnen worden. Gezien  
1742 de beperkte ervaring en specifieke bijwerkingen van deze nieuwe middelen en verandering van inzet  
1743 en timing van allogene stamceltransplantatie adviseert de werkgroep dat behandeling van een  
1744 refractair of recidief Hodgkin lymfoom plaatsvindt in een centrum met expertise op gebied van  
1745 recidief Hodgkin lymfoom, nieuwe middelen en allogene stamceltransplantatie.

## 1746 Diagnostiek

1747 Zowel bij refractaire ziekte als bij een recidief is het van groot belang om de diagnose histologisch te  
1748 bevestigen. Met name bij refractaire ziekte op de FDG-PET/CT-scan kan dit soms uitdagend zijn, maar  
1749 is van groot belang gezien de hoge frequentie van sarcoïd-achtige reacties. Soms is de intiele  
1750 diagnose incorrect of is er sprake van een tweede maligniteit (London, Medicine 2014). Er kan alleen  
1751 geconcludeerd worden dat er sprake is van refractaire ziekte op eerstelijnsbehandeling indien er  
1752 histologische bevestiging is van ziekteactiviteit of op basis van evidente progressie op sequentiële  
1753 beeldvorming. Deze adviezen zijn conform de Lugano criteria voor respons-evaluatie, zie ook de  
1754 sectie respons-evaluatie. Ook patiënten met een laat recidief is histologische confirmatie  
1755 noodzakelijk gezien het risico op ontwikkelen van secundaire maligniteiten na eerstelijnsbehandeling  
1756 (non-Hodgkin lymfomen of solide tumoren). Stadiering vindt plaats conform de Lugano criteria zoals  
1757 bij de eerstelijnsbehandeling.

## 1758 Prognose

1759 Verschillende studies hebben aangetoond dat de effectiviteit van salvage chemotherapie wordt  
1760 beïnvloed door klinische karakteristieken zoals leeftijd, stadium, duur van initiële response, anemie  
1761 en eerstelijnsbehandeling (Bonfante JCO 1997, Lohri Blood 1991, Brice Cancer 1996, Josting JCO  
1762 2002). Verschillende risicoscores zijn gepubliceerd. Een van de grootste is een studie onder 422  
1763 patiënten met een recidief na primaire chemo- en/of radiotherapie. (Josting JCO 2002) Negatieve  
1764 prognostische factoren in deze studie waren tijd tot progressie binnen een jaar, stadium III of IV ten

1765 tijde van recidief en de aanwezigheid van anemie. Recent is ook gebleken dat het metabole tumor  
1766 volume gemeten met FDG-PET/CT-scanning bij recidief voorspellend is voor de uitkomst (Moskowitz  
1767 et al Blood 2017). Samen met respons voor transplantatie zijn dit onafhankelijke voorspellende  
1768 factoren voor event free survival. Gezien het ontbreken van directe consequenties van deze  
1769 risicoscores wordt geen van alle momenteel toegepast bij de keuze van 2<sup>e</sup> lijns behandeling.

## 1770 **Keuze tweedelijnsbehandeling**

1771 Consolidatie met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie is de aangewezen  
1772 behandeling voor fitte patiënten met recidief of refractair HL die gerespondeerd hebben op re-  
1773 inductie behandeling. Aanhoudende complete remissies kunnen bereikt worden in meer dan de helft  
1774 van de patiënten en is beter dan met tweedelijnschemotherapie zonder consolidatie met autologe  
1775 stamceltransplantatie (Schmitz Lancet 2002, Ferme JCO 2002, Rancea Cochrane database syst rev  
1776 2013). Uit een recente analyse van de Duitse Hodgkin groep bleek dat ook patiënten met een laat  
1777 recidief baat hebben bij hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie ten opzichte  
1778 van chemotherapie alleen. (Brockelman JCO 2017). Er is slechts een kleine subgroep (beperkt, nodaal  
1779 stadium I recidief, zonder B-symptomen, en een goede performance score) waarbij radiotherapie  
1780 alléén een goed alternatief is (Josting JCO 2005).

1781 Er zijn geen gerandomiseerde studies die gangbare tweedelijns chemotherapie schema's  
1782 rechtstreeks met elkaar hebben vergeleken. In kleine fase II studies en retrospectieve analyses zijn  
1783 DHAP (dexamethason, cytarabine, cisplatin), ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) en gemcitabine  
1784 gebaseerde schema's, zoals GDP (gemcitabine, dexamehtason, cisplatin), GVD (gemcitabine,  
1785 vinorelbine, gepegyleerd liposomaal doxorubicine), mini-BEAM of BEGEV (bendamustine,  
1786 gemcitabine, vinorelbine) effectieve salvage regimes gebleken met vergelijkbare overall response  
1787 rates van 65-85% (Josting Ann Oncol 2002, Ferme JCO 2002, Moskowitz Blood 2001, Kuruvilla Cancer  
1788 2006, Moccia LeukLymph 2017, Bartlett Ann Oncol 2007, Villa Haematologica 2012, Linch Lancet  
1789 1993, Schmitz Lancet 2002, Santoro JCO 2017).

1790 Een recente ontwikkeling is 2<sup>e</sup> lijnsbehandeling met een combinatie van conventionele  
1791 chemotherapie met brentuximab vedotin. Met brentuximab vedotin in combinatie met  
1792 bendamustine werd bij 55 patiënten met relapse/refractair HL een ORR van 93% en 74% CR  
1793 gerapporteerd (O'Connor et al. Lancet Onc 2018, La Casce et al. Blood 2018); met brentuximab  
1794 vedotin gecombineerd met etoposide, solumedrol, cytarabine en cisplatin (BRESHAP) bij 66 patiënten  
1795 91% ORR en 70% CR (Garcia-Sanz R et al. Ann Oncol 2019). In de laatste studie was bovendien 61%  
1796 van de patiënten refractair op eerste-lijns-behandeling. De grotendeels in Nederland uitgevoerde en  
1797 recent afgeronde Transplant BrAVE studie (n=61), waarbij brentuximab vedotin gecombineerd werd  
1798 met DHAP liet vergelijkbare resultaten zien, 87% ORR en 79% PET-negatieve CR. De 2-jaars PFS was  
1799 76% en de OS 92%. In deze brentuximab-vedotin-DHAP studie was 37% van de patiënten refractair  
1800 op eerstelijns-therapie (Hagenbeek Blood 2018 [abstract]). Dus, alhoewel niet direct vergeleken met  
1801 een van voornoemde conventionele 2<sup>e</sup> lijns-chemotherapie schema's, lijken deze brentuximab  
1802 vedotin combinaties goed verdragen te worden en een hoge effectiviteit te hebben. Vooralsnog  
1803 wordt brentuximab vedotin in de tweede lijn echter nog niet vergoed en is derhalve, in afwachting  
1804 daarvan, nog geen standaard behandeloptie (zie ook verder bij hoofdstuk response op 2<sup>e</sup>  
1805 lijnschemotherapie).

1806 Gezien de vergelijkbare effectiviteit van de chemotherapie schema's is vooral toxiciteit een  
1807 belangrijke factor bij de keuze voor een tweedelijnschema. Hematologische toxiciteit is bijna  
1808 universeel. Met het DHAP schema is van oudsher veel ervaring in Nederland en dit is goed  
1809 toepasbaar. Deze kuren moeten klinisch gegeven worden en nefrotoxiciteit is niet zeldzaam. In een  
1810 grote gerandomiseerde fase III studie bij het non-Hodgkin lymfoom was GDP non-inferieur aan DHAP

1811 met minder toxiciteit, m.n. minder koorts bij neutropenie, minder adverse events waarvoor  
1812 hospitalisatie noodzakelijk was en betere kwaliteit van leven (Crump et al. JCO 2014). Een ander  
1813 voordeel van het GDP-regiem is dat het poliklinisch kan worden toegediend. Hoewel DHAP en GDP  
1814 bij patiënten met het HL niet direct met elkaar zijn vergeleken, lijkt GDP behandeling bij HL in  
1815 vergelijkbare responspercentages te resulteren. De werkgroep is van mening dat zowel DHAP als GDP  
1816 goede chemotherapie keuzes zijn voor de tweede lijn. Voor primair refractaire patiënten lijkt de  
1817 combinatie van brentuximab vedotin met DHAP een zeer effectieve behandeling te zijn, met hoge  
1818 complete metabole respos percentages voorafgaand aan autologe stamceltransplantatie.

1819 Het aantal cycli in de verschillende studies is wisselend en varieert van 1 tot 6. De grootste studies  
1820 waarbij DHAP en GDP zijn gebruikt laten zien dat 2 cycli voorafgaand aan consoliderende ablatieve  
1821 therapie met autologe stamceltransplantatie veelal volstaan, waarbij respons de belangrijkste factor  
1822 is (zie verder). Conform deze studies kan in geval van een partiële respons een derde cyclus  
1823 overwogen worden, waarna opnieuw evaluatie met FDG-PET/CT-scanning dient plaats te vinden  
1824 (Moccia Leuk Lymph 2017). In de praktijk wordt de tweede of de derde kuur vaak gebruikt voor  
1825 stamcelmobilisatie.

## 1826 **Respons op tweedelijns chemotherapie**

1827 Met de introductie van de FDG-PET/CT-scan is gebleken dat het bereiken van een metabole complete  
1828 respons voor autologe transplantatie van zeer sterke prognostische waarde is (Moskowitz Blood  
1829 2010, Moskowitz BJH 2010, Castagna, BJH 2009). Gezien deze sterke prognostische waarde en de  
1830 klinische consequenties die hieraan verbonden worden, wordt aanbevolen responseevaluatie middels  
1831 FDG-PET/CT-scan te verrichten na 2 cycli tweedelijns-chemotherapie (zie responseevaluatie en  
1832 verder).

1833 Gezien de sterke prognostische waarde van het bereiken van een complete respons voorafgaand aan  
1834 stamceltransplantatie is het de vraag of er gestreefd moet worden naar een FDG-PET-negatieve  
1835 status voorafgaand aan transplantatie door toepassing van derdelijns systemische behandeling of  
1836 radiotherapie alvorens te continueren met hoge dosis chemotherapie en stamceltransplantatie.  
1837 Moskowitz et al. hebben in een fase II studie brentuximab-vedotin toegepast gevolgd, indien geen  
1838 complete metabole response bereikt werkt, door augmented ICE met als doel het bereiken van een  
1839 PET-negatieve status voor transplantatie (Moskowitz et al. Lancet Oncol 2015). De progressie-vrije  
1840 overleving bij patiënten die getransplanteerd werden verschilt niet tussen hen die een complete  
1841 metabole response op brentuximab-vedotin monotherapie behaalden en hen die deze voor  
1842 transplantatie bereikten na additioneel ICE. Het is echter onvoldoende duidelijk of er daadwerkelijk  
1843 gestreefd moet worden naar een FDG-PET-negatieve status alvorens te continueren met hoge dosis  
1844 chemotherapie en autologe stamceltransplantatie. Ook patiënten die een partiële respons bereiken  
1845 met tweedelijns chemotherapie lijken baat te hebben bij hoge dosis chemotherapie en autologe  
1846 stamceltransplantatie. Deze behandelstrategie laat zeker in het licht van mogelijke post  
1847 transplantatie onderhoudsbehandeling met brentuximab-vedotin in 40% langdurige genezing zien.  
1848 Zelfs in ca. 30% van de patiënten die geen partiële response bereiken op 2<sup>e</sup> lijns chemotherapie kan  
1849 met continueren van hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie een langdurige  
1850 ziektevrije overleving worden bereikt (Gerrie et al. Ann Oncol 2014). Een alternatief voor een tweede  
1851 systemische behandeling of radiotherapie voorafgaande aan transplantatie is aanvullende  
1852 radiotherapie of consolidatie behandeling met brentuximab-vedotin na transplantatie.

1853 In Nederland is het vooralsnog gebruikelijk om bij het bereiken van minimaal een partiële respons te  
1854 continueren met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie. Bij het niet bereiken  
1855 van een partiële respons volgt aanvullende behandeling middels derdelijns behandeling met in  
1856 eerste instantie brentuximab-vedotin (brentuximab-vedotin) monotherapie. Brentuximab-vedotin is

1857 in NL geregistreerd voor deze indicatie. Bij uitgebreid voorbehandelde patiënten (waaronder  
1858 stamceltransplantatie) werd met brentuximab-vedotin monotherapie een overall respons rate van  
1859 ca. 75% bereikt, waarvan ruim 30% complete responses (Younes JCO 2012). Een kleinere studie liet  
1860 vergelijkbare resultaten zien in de setting voorafgaande aan autologe stamceltransplantatie (Zinzani  
1861 Haematologica 2013). Gezien dit zeer hoge responspercentage van brentuximab-vedotin bij deze  
1862 uitgebreid voorbehandelde populatie adviseert de werkgroep vooralsnog - in afwachting van  
1863 vergoeding van brentuximab-vedotin (in combinatie met chemotherapie) in de 2<sup>e</sup> lijn- brentuximab-  
1864 vedotin monotherapie bij refractaire ziekte op tweedelijns chemotherapie. Indien hierop alsnog een  
1865 partiële respons of meer wordt bereikt kan gecontinueerd worden met hoge dosis chemotherapie en  
1866 autologe stamceltransplantatie. Indien ook op brentuximab vedotin onvoldoende respons wordt  
1867 bereikt is de PD-1 remmer pembrolizumab voor deze indicatie geregistreerd op basis van een overall  
1868 response rate van 64% en een CR rate van 25% in deze groep (Chen JCO 2017). Alhoewel in deze  
1869 studie niet standaard toegepast, is de werkgroep van mening dat bij voldoende respons ook hier  
1870 consolidatie met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie het streven dient te  
1871 zijn. Indien dit niet mogelijk is, dan is continueren van pembrolizumab een alternatief.

## 1872 **Consolidatie na autologe stamceltransplantatie**

1873 Data over consolidatiebehandeling met brentuximab-vedotin zijn voornamelijk afkomstig van een  
1874 grote gerandomiseerde AETHERA studie waarbij brentuximab-vedotin als onderhoudsbehandeling  
1875 werd gegeven na autologe stamceltransplantatie. Het betrof een studie bij patiënten die  
1876 brentuximab-vedotin naïef waren, refractair of een relapse binnen 12 maanden hadden of  
1877 extranodale ziekte hadden bij recidief (Moskowitz et al. Lancet 2015). Onderhoudsbehandeling met  
1878 brentuximab-vedotin resulteerde in een significant betere 2-jaars progressie vrije overleving ten  
1879 opzichte van placebo (65% versus 45%). In een recente update bleek dit verschil stand te houden met  
1880 een 3-jaars PFS van 61% vs. 43%. De overall survival was echter niet verschillend, mogelijk mede door  
1881 het frequent toepassen van brentuximab-vedotin in geval van recidief in de placebo-arm. Een  
1882 complete respons met brentuximab-vedotin monotherapie na een recidief na placebo werd alsnog in  
1883 1/3 van de gevallen verkregen. Brentuximab-vedotin resulteerde in toegenomen perifere sensorische  
1884 neuropathie (56% versus 16%), motorische neuropathie (23% versus 2%) en neutropenie (35% versus  
1885 12%). Uit een niet gepubliceerde subgroep analyse blijkt dat patiënten die een negatieve FDG-  
1886 PET/CT-scan bereiken voor transplantatie geen evident voordeel hebben van consolidatie  
1887 behandeling na transplantatie, terwijl het verschil wel zichtbaar is bij patiënten die geen metabole CR  
1888 behalen.

1889 De werkgroep is derhalve van mening dat consolidatiebehandeling met brentuximab vedotin niet  
1890 standaard moet worden geadviseerd maar wel overwogen kan worden bij patiënten die voor  
1891 transplantatie geen metabole complete respons hebben bereikt. Alternatieve strategieën in deze  
1892 patiëntengroep zijn consolidatie met radiotherapie bij beperkte gelokaliseerde ziekte al dan niet  
1893 afhankelijk van FDG-PET/CT-scan na transplantatie.

## 1894 **Recidief na autologe stamceltransplantatie**

1895 Bij recidief na autologe stamceltransplantatie waren tot voor kort de behandelopties beperkt. De  
1896 afgelopen jaren zijn brentuximab-vedotin en de PD-1 remmers nivolumab en pembrolizumab voor  
1897 deze indicatie geregistreerd.

1898 Bij brentuximab-vedotin naïeve patiënten of patiënten die eerder responsief zijn geweest op een  
1899 brentuximab-vedotin bevattend regime is brentuximab-vedotin eerste keus. Overall respons rates  
1900 zijn ca. 75% met ruim 30% complete remissies. (Younes et al. JCO 2012) Het optimale aantal cycli is



1901 echter onbekend en herbehandeling na eerdere succesvolle behandeling met brentuximab-vedotin  
1902 lijkt vergelijkbaar effectief. (Bartlett et al. J Hemat Oncol 2014). Opties zijn behandelen met minimaal  
1903 4 cycli tot complete remissie is bereikt en herbehandeling bij progressie, continueren tot progressie  
1904 of maximaal 16 cycli. Bij geschikte patiënten dient een allogene stamceltransplantatie ter  
1905 consolidatie overwogen te worden (zie verder).

1906 Bij non-responsieve ziekte of progressie onder brentuximab-vedotin zijn de PD-1 remmers nivolumab  
1907 en pembrolizumab geregistreerd. De respons rate op nivolumab na brentuximab behandeling is ruim  
1908 66% met een 1-jaars progressie vrije overleving van 55%. (Younes et al. Lancet Oncol 2016, Armand  
1909 et al. JCO 2018). De PD-1 remmer pembrolizumab toonde vergelijkbare resultaten in eenzelfde  
1910 studiepopulatie met een response rate van 74% en een complete response rate van 22%. (Armand et  
1911 al. JCO 2016, Chen et al. JCO 2017). Gezien de vergelijkbare response en toxiciteitsprofielen is er  
1912 geen voorkeur voor de ene PD-1 remmer boven de andere. Wel wordt behandeling met PD-1  
1913 remmers geadviseerd in centra met ervaring met PD-1 remmers en hun specifieke auto-immuun  
1914 toxiciteit.

## 1915 **Allogene stamceltransplantatie**

1916 Met de komst van bovenstaande nieuwe therapieën is de inzet en timing van allogene  
1917 stamceltransplantatie onderwerp van discussie. Slechts een klein deel van de patiënten bereikt  
1918 echter langdurige ziektevrije overleving met brentuximab-vedotin of PD-1 remming alleen.  
1919 Uitkomsten na allogene stamceltransplantatie voor het HL zijn het laatste decennium sterk verbeterd  
1920 en bieden daarom een reële consolidatieoptie voor veel patiënten. In een recente meta-analyse  
1921 werd de 1-jaars en 3-jaars progressie vrije overleving geschat op 50% en 31% respectievelijk (Rashidi  
1922 et al. Bone Marrow Transplant 2016). Een recente serie van 63 patiënten die haplo-identieke  
1923 transplantatie met posttransplantatie cyclofosfamide ondergingen was de 3-jaars progressie vrije  
1924 overleving zelfs 59% (Castagna et al. Bone Marrow Transplant 2017). Afhankelijk van leeftijd,  
1925 comorbiditeit en beschikbaarheid van een donor dient bij patiënten met responsieve ziekte na een  
1926 recidief na autologe stamceltransplantatie een allogene stamceltransplantatie overwogen te worden.  
1927 In geval van recidief na allogene stamceltransplantatie kunnen alle eerder genoemde behandelingen  
1928 (mits effectief gebleken) worden toegepast, waarbij aangetekend dient te worden dat toepassing van  
1929 PD-1 remmers na allogene stamceltransplantatie effectief is maar met een sterk verhoogd risico op  
1930 ernstige therapieresistente graft-versus-host ziekte (Haverkos et al. Blood 2017).

1931 Referenties:

- 1932 • André MPE, Girinsky T, Federico M et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted  
1933 Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL  
1934 H10 Trial. J Clin Oncol. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.
- 1935 • Armand P, Shipp MA, Ribrag V et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in  
1936 Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. J Clin Oncol. 2016  
1937 Nov 1;34(31):3733-3739.
- 1938 • Armand P, Engert A, Younes A et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin  
1939 Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up  
1940 of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol. 2018 May  
1941 10;36(14):1428-1439.
- 1942 • Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal  
1943 doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. Ann Oncol  
1944 2007; 18:1071.

- 1945 • Bartlett NL, Chen R, Fanale MA et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with  
1946 CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2014 Mar 19;7:24.
- 1947 • Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after  
1948 primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol* 1997; 15:528.
- 1949 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage  
1950 Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3  
1951 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2018 Dec 23;390(10114):2790-2802.
- 1952 • Brice P, Bastion Y, Divine M, et al. Analysis of prognostic factors after the first relapse of  
1953 Hodgkin's disease in 187 patients. *Cancer* 1996; 78:1293.
- 1954 • Bröckelmann PJ, Müller H, Casasnovas O et al. Risk factors and a prognostic score for survival  
1955 after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann  
1956 Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1352-1358.
- 1957 • Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, et al. Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose  
1958 positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory  
1959 Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. *Br J Haematol* 2009; 145:369.
- 1960 • Castagna L, Bramanti S, Devillier R et al. Haploidentical transplantation with post-infusion  
1961 cyclophosphamide in advanced Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2017  
1962 May;52(5):683-688.
- 1963 • Collins GP, Parker AN, Pocock C, et al. Guideline on the management of primary resistant and  
1964 relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014; 164:39.
- 1965 • Chen R, Palmer JM, Thomas SH, et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity  
1966 allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin  
1967 lymphoma. *Blood* 2012; 119:6379.
- 1968 • Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin  
1969 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128:1562.
- 1970 • Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab  
1971 for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:2125.
- 1972 • Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone,  
1973 and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous  
1974 stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J  
1975 Clin Oncol*. 2014.
- 1976 • Engert A, Diehl V, Franklin J et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with  
1977 advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*.  
1978 2009 Sep 20;27(27):4548-54.
- 1979 • Fermé C, Mounier N, Diviné M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for  
1980 patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results  
1981 of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:467.
- 1982 • Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD, et al. Chemoresistance can be overcome with high-dose  
1983 chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin  
1984 lymphoma. *Ann Oncol* 2014; 25:2218.
- 1985 • Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-  
1986 allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood*. 2017 Jul  
1987 13;130(2):221-228.

- 1988 • Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in  
1989 Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2016 Jun 23;374(25):2419-29.
- 1990 • Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients  
1991 with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's  
1992 lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002; 20:221.
- 1993 • Josting A, Rudolph C, Reiser M et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an  
1994 effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's  
1995 disease. *Ann Oncol.* 2002 Oct;13(10):1628-35.
- 1996 • Josting A, Nogová L, Franklin J, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and  
1997 refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma  
1998 Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:1522.
- 1999 • Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, et al. Similar response rates and superior early progression-free  
2000 survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with  
2001 carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell  
2002 transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006; 106:353.
- 2003 • LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active  
2004 first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018 Apr 27. pii:  
2005 blood-2017-11-815183. doi: 10.1182/blood-2017-11-815183. [Epub ahead of print]
- 2006 • Linch DC, Winfield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow  
2007 transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial.  
2008 *Lancet.* 1993 Apr 24;341(8852):1051-4.
- 2009 • London J, Grados A, Fermé C, et al. Sarcoidosis occurring after lymphoma: report of 14 patients  
2010 and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:e121.
- 2011 • Lohri A, Barnett M, Fairey RN, et al. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease  
2012 after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience  
2013 1970 to 1988. *Blood* 1991; 77:2292.
- 2014 • Moccia AA, Hitz F, Hoskins P et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an  
2015 effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell  
2016 lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2017 Feb;58(2):324-332.
- 2017 • Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T et al. Pretransplantation functional imaging predicts  
2018 outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin  
2019 lymphoma. *Blood.* 2010 Dec 2;116(23):4934-7.
- 2020 • Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with  
2021 brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients  
2022 with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre,  
2023 phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16:284.
- 2024 • Moskowitz AJ, Schöder H, Gavane S et al. Prognostic significance of baseline metabolic tumor  
2025 volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2017 Nov 16;130(20):2196-2203.
- 2026 • Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose  
2027 chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by  
2028 intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001; 97:616.
- 2029 • Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or  
2030 refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J*  
2031 *Haematol.* 2010 Mar;148(6):890-7.

- 2032 • Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy  
 2033 after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse  
 2034 or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*  
 2035 2015; 385:1853.
- 2036 • O'Connor OA, Lue JK, Sawas A et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or  
 2037 refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet*  
 2038 *Oncol.* 2018 Feb;19(2):257-266.
- 2039 • Radford JA, Eardley A, Woodman C et al. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease:  
 2040 too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. *BMJ.* 1997 Feb  
 2041 1;314(7077):343-6.
- 2042 • Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage  
 2043 Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1598-607.
- 2044 • Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous  
 2045 stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane*  
 2046 *Database Syst Rev* 2013; CD009411.
- 2047 • Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin  
 2048 lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51:521.
- 2049 • Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and  
 2050 Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell  
 2051 Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter  
 2052 Phase II Study. *J Clin Oncol* 2016; 34:3293.
- 2053 • Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with  
 2054 high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed  
 2055 chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2065.
- 2056 • Villa D, Seshadri T, Puig N, et al. Second-line salvage chemotherapy for transplant-eligible  
 2057 patients with Hodgkin's lymphoma resistant to platinum-containing first-line salvage  
 2058 chemotherapy. *Haematologica.* 2012;97(5):751-757.
- 2059 • Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for  
 2060 patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:2183.
- 2061 • Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of  
 2062 both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort,  
 2063 single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1283.
- 2064 • Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's  
 2065 lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical  
 2066 trials. *Haematologica* 2013; 98:1232.

2067

2068

2069

## Follow-up

2070 Samenvatting:

- 2071 • Follow-up na het HL is gericht op detecteren van recidief ziekte en tijdig herkennen van late  
2072 toxiciteit
- 2073 • Er is tijdens de follow-up geen plaats voor routinematig beeldvorming
- 2074 • Vanaf jaar 5 na behandeling dient follow-up plaats te vinden conform de BETER richtlijnen  
2075

2076 De follow-up van het HL is gericht op het vroegtijdig detecteren van recidief ziekteactiviteit en tijdig  
2077 herkennen en interveniëren bij late toxiciteit. Cardiovasculaire late toxiciteit en het optreden van  
2078 secundaire maligniteiten zijn daarbij de belangrijkste aandachtspunten. Vanaf het 5<sup>e</sup> jaar na einde  
2079 behandeling vindt follow-up van het HL plaats specifiek gericht op deze late toxiciteit met screening  
2080 op cardiovasculaire risicofactoren en screening op secundaire maligniteiten voor zover aangewezen.  
2081 Specifiek aandacht wordt hierbij besteed aan screening op secundair mammacarcinoom bij vrouwen  
2082 die mediastinale of axillaire radiotherapie hebben ondergaan en ten tijde van bestraling jonger dan  
2083 40 jaar waren. In Nederland zijn daarvoor specifieke richtlijnen opgesteld door het BETER consortium  
2084 te raadplegen via [www.richtlijnen database.nl](http://www.richtlijnen database.nl) (zoekterm "Hodgkin").  
2085

2086 De werkgroep adviseert follow-up conform de BETER richtlijnen vanaf het 5<sup>e</sup> jaar na einde  
2087 behandeling. Aangezien het recidief risico in de eerste 2 jaren na de eerste lijns behandeling het  
2088 hoogste is, adviseert de werkgroep follow-up gedurende het eerste jaar elke 3 maanden, het tweede  
2089 jaar elke 4 maanden en vanaf het 3<sup>e</sup> jaar tot aan het 5<sup>e</sup> jaar halfjaarlijks. Screening op recidief ziekte  
2090 vindt plaats middels anamnese, lichamelijk onderzoek en beperkt laboratoriumonderzoek bestaande  
2091 uit bloedbeeld, machine differentiatie en chemie. De bijdrage van laboratoriumonderzoek in de  
2092 follow-up is echter beperkt. Bij patiënten die in de halsregio bestraald zijn dient jaarlijks het TSH  
2093 vervolgd te worden. Verder dienen testosteron en oestrogeen levels met name bij jonge patiënten  
2094 die met intensieve chemotherapie behandeld zijn vervolgd te worden (Ng et al. Blood 2014). Gezien  
2095 de goede vooruitzichten na het bereiken van een complete remissie en de zorgen m.b.t.  
2096 stralingsexposure is er geen plaats voor routinematig beeldvorming gedurende de follow-up  
2097 (Barrington JCO 2014, Jakobsen Br J Haematol 2016, Cheson JCO 2017).  
2098

2099 **Referenties:**

- 2100 • Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response  
2101 assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant  
2102 Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014; 32: 3048–3058.
- 2103 • Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging,  
2104 and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.  
2105 J Clin Oncol 2014; 32: 3059–3068.
- 2106 • Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, Linderroth J, Mylam KJ, Molin D, Johnsen HE,  
2107 Bøgsted M, Jerkeman M, El-Galaly TC. No survival benefit associated with routine  
2108 surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-  
2109 based observational study. Br J Haematol. 2016 Apr;173(2):236-44.
- 2110 • Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on  
2111 late effects. Blood 2014; 124: 3373–3379

## 2112 Appendices

### 2113 Appendix A – Acquisitie en reconstructie technieken bij FDG- 2114 PET/CT-scanning

2115  
2116 De betrouwbaarheid van de visuele en kwantitatieve beoordeling is afhankelijk van een goede  
2117 voorbereiding van de patiënt, scan acquisitie en reconstructie, kwaliteit en calibratie van de scanner.  
2118 Door een ‘partial volume effect’ kan in kleine laesies de metabole activiteit worden onderschat en de  
2119 gebruikte reconstructie techniek kan dit beïnvloeden. Dit kan de Deauville score en kwantificatie  
2120 compromitteren. Ook gebruik van specifieke reconstructie methoden zoals de point spread factor kan  
2121 van invloed zijn op de Deauville score. Omdat verandering in behandeling wordt gebaseerd op  
2122 bevindingen op de FDG-PET/CT-scan zal een gestandaardiseerde reconstructie techniek, de EANM-  
2123 richtlijn voor “tumour imaging version 2.0” en het daarmee geassocieerde PET/CT-accreditatie  
2124 programma EARL, moeten worden gebruikt. Dit is niet alleen van belang voor goede respons  
2125 evaluatie van een patiënt met dezelfde scanner maar ook om een respons te kunnen bepalen  
2126 wanneer de scans met verschillende scanners zijn gemaakt (Boellaard EJNMMI 2015). Nieuwe  
2127 reconstructie technieken, met vaak als doel een betere laesie detectie, dienen altijd eerst  
2128 gevalideerd te worden voor beoordeling van lymfomen voordat deze gebruikt kunnen worden omdat  
2129 deze reconstructies tot een andere score met de Deauville criteria en interpretatie van therapie  
2130 respons kunnen leiden (Barrington SF, Sulkin T, Forbes A, Johnson PWM. All that glitters is not gold -  
2131 new reconstruction methods using Deauville criteria for patient reporting. Eur J Nucl Med Mol  
2132 Imaging. 2018 Feb;45(2):316-317.)

2133  
2134 Scan protocol

2135  
2136 Naast de FDG PET/CT-scan kan een CT met hoge effectieve stralingsdosis worden gemaakt. Dit  
2137 betreft een CT met contrast. Voor stadieringsonderzoek dient naast de FDG-PET/CT-scan deze CT met  
2138 hoge stralingsdosis en contrast verricht te worden.

2139  
2140 Het scanbereik bevat de schedelbasis t/m mid-femur, een groter scanbereik kan verkozen worden  
2141 wanneer daar een indicatie voor is. De patiënt dient bij voorkeur in bestralingshouding te liggen. De  
2142 overige parameters zijn terug te vinden in de ‘FDG PET/CT: EANM procedure guideline for tumour  
2143 imaging: version 2.0’.

2144

2145 **Appendix B – Chemotherapieschema**

2146

2147 Disclaimer: hoewel onderstaande therapieschema's met zorgvuldigheid zijn opgesteld is de  
2148 werkgroep niet verantwoordelijk voor eventuele onvolkomenheden

2149 **ABVD chemotherapieschema**

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

2150 Er vindt geen uitstel of modificatie van de dosering plaats op geleide van het bloedbeeld. Ook worden geen

2151 hematopoietische groeifactoren (G-CSF) gebruikt

2152

2153 **Escalated BEACOPP**

2154 Alleen voor patiënten < 60 jaar zonder of beperkte comorbiditeit

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

2155

2156 Het is verplicht om bij de escalated BEACOPP toe te voegen:

- 2157
- G-CSF: peg-filgrastim (Neulasta, 6 mg, één injectie op dag 4).
  - PCP-profylaxe: 2dd 960 mg cotrimoxazol wekelijks op za en zondag of 1dd 480mg, tot 1  
2158 maand na de volledige behandeling
  - Gram-negatieve profylaxe ciprofloxacin 2dd 500 mg p.o.
- 2159
- 2160
- 2161

2162 De volgende Escalated BEACOPP wordt gegeven op dag 22 van de voorafgaande kuur, mits het  
 2163 bloedbeeld is hersteld boven de volgende kritische waarden:

- 2164 • Leuco's > 2.5 x10<sup>9</sup>/l
- 2165 • Neutrofiële granulocyten > 1.5 x10<sup>9</sup>/l
- 2166 • Thrombo's > 80 x10<sup>9</sup>/l

2167 Indien het bloedbeeld niet is hersteld volgt uitstel van de kuur en controle van het bloedbeeld na 3,  
 2168 7, 10 en 14 dagen. Zodra het bloedbeeld is hersteld boven de kritische waarden, dan volgt de  
 2169 volgende kuur. Dosis aanpassing van esc BEACOPP vindt plaats op basis van een of meer van de  
 2170 volgende CTCAE toxiciteit criteria:

- 2171 • Leukopenie graad 4 (<1.0 x 10<sup>9</sup>/l) langer dan 4 dg
- 2172 • Thrombopenie graad 4 (< 25 x 10<sup>9</sup>/l)
- 2173 • Infectie graad 4
- 2174 • Andere graad 4 toxiciteit, b.v. mucositis
- 2175 • Uitstel van meer dan 2 week door onvoldoende herstel bloedbeeld

2176 Reductie wordt gegeven volgens het de-escalatie schema volgens onderstaande tabel. NB indien  
 2177 eenmaal een lager dose-level is gegeven, dan niet bij een volgende kuur weer escaleren.

2178 Bleomycine en vincristine worden op dag 8 gegeven onafhankelijk van de bloedwaarden. Bij non-  
 2179 hematologische toxiciteit (koorts, infectie) worden de bleomycine en vincristine op dag 8 weggelaten  
 2180 en na herstel (graad 1) hervat bij de volgende cyclus.

2181

Dosis level	Cyclofosfamide	Doxorubicine	Etoposide
De-escalatie	mg/m <sup>2</sup>	mg/m <sup>2</sup>	mg/m <sup>2</sup>
	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

2182 **CHOP**

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



2183

2184 **DHAP**

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

2185 G-CSF wordt toegediend op dag 5

2186 **GDP**

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

2187 G-CSF wordt toegediend op dag 9

## 2188 **Appendix C – Radiotherapeutische technieken**

2189

### 2190 *Principes en toelichting*

2191 De radiotherapeutische behandeling van het HL kent een lange geschiedenis. HL is heel gevoelig voor  
2192 bestraling en de vroegste toepassingen van bestraling van HL leidde tot controle van de ziekte in het  
2193 bestraalde gebied. De recidieven werden gezien buiten het bestraalde gebied. Technische  
2194 verbetering van bestralingsapparatuur maakte het mogelijk om grote delen van het lichaam te  
2195 bestralen. Dit leidde tot de klassieke bestralingsvelden zoals ‘mantelveld’-bestraling en omgekeerde  
2196 ‘Y’-bestraling. Werden deze velden gecombineerd dan spreekt men van ‘total nodal irradiation’  
2197 ((bestraling van mantelveld + para-aortale klieren + para-ilicale klieren + liesklieren + milt(hilus)) of  
2198 ‘subtotal nodal irradiation’ (bestraling van mantelveld + para-aortale klieren + milt(hilus)).<sup>1</sup>  
2199 Effectieve chemotherapie maakte het onnodig om grote gebieden electief te bestralen en de  
2200 bestralingsvelden werden verkleind naar bestraling van aangedane lymfklierregio’s zoals  
2201 gedefinieerd in 1965 tijdens het ‘International Symposium on Hodgkin’s Disease’ te Rye, New York.<sup>2</sup>  
2202

2203 Deze bestralingsstrategie werd ‘involved field radiotherapy’ (= IFRT) genoemd en betrof dus  
2204 bijvoorbeeld bestraling van een oksel of het mediastinum. Indien patiënten alleen behandeld worden  
2205 met chemotherapie worden recidieven met name gezien in oorspronkelijk aangedane klieren.<sup>3,4</sup> Dit  
2206 gegeven en de noodzaak om zowel de acute als late toxiciteit te verminderen heeft geleid tot het  
2207 principe van bestraling van alleen de aangedane lymfklieren (‘involved node radiotherapy’ = INRT).<sup>5,6</sup>  
2208 Hierbij wordt ervan uitgegaan dat sub-klinische ziekte (of deze nu dicht bij de zichtbaar aangedane  
2209 lymfklieren aanwezig was of op grote afstand daarvan) afdoende wordt behandeld met  
2210 systeemtherapie. Dit vergt echter wel een zeer nauwkeurige en zorgvuldige voorbereiding van de  
2211 bestraling die begint voorafgaande aan de start van de chemotherapie (PET/CT-scan en CT scan met  
2212 contrast in bestralingshouding). Is de nauwkeurigheid (bijvoorbeeld door logistieke problemen) die  
2213 noodzakelijk is voor het kunnen geven van INRT niet haalbaar dan wordt tegenwoordig ook wel  
2214 ‘involved site radiotherapy’ (= ISRT) toegepast.<sup>7,8</sup> Ruimere marges zorgen er dan voor dat er geen  
2215 initieel aangedane lymfklieren gemist worden door de bestraling, maar de marges zijn dan weer niet  
2216 zo groot dat er sprake is van IFRT. Vooralsnog heeft deze beperking van de bestralingsvolumes niet  
2217 geleid tot een toename van locoregionale recidieven.<sup>9</sup>

2218 INRT leent zich bij uitstek om te bestralen middels moderne bestralingstechnieken zijnde IMRT  
2219 (‘intensity modulated radiotherapy’) en VMAT (‘volumetric modulated arc therapy’). Door statische  
2220 intensiteit gemoduleerde bestralingsbundels (IMRT) of door 1 of meerdere dynamische  
2221 gemoduleerde bestralingsbogen (VMAT) is het mogelijk om het doelgebied conformeel te bestralen;  
2222 waarbij de omliggende normale structuren zoveel mogelijk gespaard blijven. Bij een deel van de  
2223 patiënten met mediastinale ziekte is een andere manier om belasting van gezond weefsel (m.n. hart)  
2224 te beperken, bestraling in diepe inspiratie (zogenaamde “deep inspirational breath hold”).<sup>10</sup> Naar  
2225 verwachting zal er in de toekomst ook gebruik gemaakt worden van bestraling met protonen om de  
2226 belasting van gezond weefsel zo veel mogelijk te beperken.<sup>11</sup> Eind 2017 zijn in Nederland ook  
2227 protonen beschikbaar waarbij een verdere significante dosisreductie mogelijk is.

2228 Verder is aangetoond dat het niet alleen mogelijk is om bestralingsvolumes te beperken, maar ook  
2229 om de bestralingsdosis te verlagen (<sup>12</sup>; Thomas, H9F in press IJROBP 2017). Van groot belang is dan  
2230 wel dat de keuze van de systemische behandeling gebaseerd is op de aan- of afwezigheid van  
2231 zogenaamde risicofactoren <sup>13</sup>; verwijzing naar behandelmodule toevoegen).  
2232

2233 Indicatie

2234 Curatief:

- 2235 • INRT/ISRT als onderdeel van combinatie behandeling (klassiek HL)
- 2236 ○ beperkte stadia (stadia I en II): de strategie die hierbij gevolgd wordt is dat door
- 2237 beperkte chemotherapie met beperkte radiotherapie te combineren de toxiciteit van
- 2238 beide modaliteiten zo miniem mogelijk blijft. Ofschoon het vervangen van het IFRT
- 2239 principe door het INRT-principe niet gerandomiseerd onderzocht is in een grote
- 2240 klinische trial, laten de resultaten van de H10 trial<sup>4</sup> zien dat INRT veilig kan worden
- 2241 toegepast: de zeer goede PFS na beperkte chemotherapie in combinatie met INRT is
- 2242 zeker net zo goed als, dan wel beter dan de PFS gezien in historische controles.
- 2243 Indien de INRT vervangen wordt door 2 extra chemotherapie-kuren (ABVD) zijn de
- 2244 kansen op ziektevrije overleving lager.
- 2245 ○ Uitgebreide stadia (stadia (II)III – IV): chemotherapie is het hoofdbestanddeel van de
- 2246 behandeling. Bij onvoldoende response (beperkte PET-positieve (Deauville 4,5) ziekte
- 2247 na afloop van de chemotherapie) wordt bestraling van restafwijkingen waarin nog
- 2248 metabole restactiviteit wordt aangetoond ingezet om alsnog een complete remissie
- 2249 te verkrijgen.<sup>14</sup>
- 2250 • IFRT als enige therapie (nodulair paraganuloom; stadium I en beperkte stadia II). Het
- 2251 nodulair paraganuloom is een aparte entiteit die weinig frequent voorkomt. Er bestaan geen
- 2252 gerandomiseerde studies over de beste behandeling. Goede resultaten worden bereikt met
- 2253 IFRT bij stadium I en beperkte stadia II. Omdat bestraling in deze situatie de enige
- 2254 behandelmodaliteit is, is er geen plaats<sup>14</sup> voor INRT. Alhoewel ISRT bij de bestraling van
- 2255 nodulair paraganuloom wordt toegepast zijn er geen data die bewijzen dat ISRT veilig de
- 2256 IFRT kan vervangen.<sup>15</sup>
- 2257 • Radiotherapie in recidief setting:
- 2258 ○ INRT in principe na (en een enkele keer voor) autologe bloedstamceltransplantatie;
- 2259 individualiseren, sterk afhankelijk van eerdere bestraling, uitgebreidheid van recidief;
- 2260 ervaren toxiciteit.
- 2261 ○ In principe worden patiënten met een recidief HL behandeld met (intensieve
- 2262 systemische therapie). IFRT zou overwogen kunnen worden als enige behandeling bij
- 2263 beperkt recidief (indien patiënten niet in aanmerking komen voor systemische
- 2264 therapie).<sup>16</sup>
- 2265 ○ INRT als onderdeel van combinatie therapie bij patiënten die niet in aanmerking
- 2266 komen voor autologe SCT.
- 2267 • Palliatief: In palliatieve setting kunnen klachten gevende lokalisaties bestraald worden.

2268

2269 Vorbereiding

- 2270 • Hoofd/hals masker bij lokalisaties in hals / hoog thoracaal.
- 2271 • Bestralen met ingehouden adem ('breath hold').<sup>10,17</sup> In geselecteerde gevallen. Doel:
- 2272 • Supra-diafragmaal: meer sparen van longen en hart; kleinere marges.
- 2273 • Infra-diafragmaal: kleinere marges bij lokalisaties in de bovenbuik.
- 2274 • CT-simulatie pre-chemotherapie in bestralingshouding + i.v. contrast
- 2275 • FDG-PET/CT pre-chemotherapie (in bestralingshouding optioneel)
- 2276 • CT-simulatie post-chemotherapie in bestralingshouding + i.v. contrast
- 2277 • Match post-chemotherapie CT-sim met CT-sim + FDG-PET/CT pre-chemotherapie

2278

2279 Intekening en marges<sup>5,6,8</sup>

2280

2281 **Definitie van behandelvolumina INRT/ISRT stadium I en II:**

- 2282
- 2283 • 'GTV (Gross Tumor Volume) pre-chemotherapie': dit betreft de pathologische nodale en  
2284 extra-nodale uitbreiding van de ziekte zoals vastgelegd bij presentatie voorafgaande aan de  
2285 therapie.
  - 2286 • 'CTV (Clinical Target Volume) post-chemotherapie': dit betreft het 'GTV – prechemotherapie'  
2287 aangepast aan de "post-chemotherapie situatie". In dit CTV worden opgenomen de bij  
2288 presentatie aangedane lokalisaties, inclusief de restant-lesies na chemotherapie; maar op  
2289 hun plaats teruggekeerde normale structuren worden uitgesloten (voorbeeld: longweefsel  
2290 wordt niet in het CTV opgenomen als dit door regressie van mediastinale lymfklieren in het  
2291 'GTV pre-chemotherapie' is komen te liggen.
  - 2292 • 'PTV (Planning Target Volume)': 'CTV post-chemotherapie' + marge. Marges variëren van 0.5  
2293 tot 1.5-2 cm afhankelijk van immobilisatie (masker, breath hold), beweeglijkheid van het  
2294 doelgebied en bestralingsverificatie (CBCT). Bij bewegende CTV's (met name door  
2295 ademhaling) is het wenselijk de positie van het CTV te bepalen met een 4D-CT en daarop het  
2296 CTV aan te passen. Dit aangepaste CTV heet dan ITV (Internal Target Volume).

2296

2297 **Definitie van behandelvolumina restafwijkingen stadium (of II zie boven) III en IV:**

- 2298
- 2299 • 'GTV (Gross Tumor Volume) pre-chemotherapie': dit betreft metabool actieve  
2300 restafwijkingen van de ziekte zoals vastgelegd bij evaluatie na afloop van de systemische  
2301 therapie.
  - 2302 • 'CTV (Clinical Target Volume) post-chemotherapie': dit betreft de restafwijking zoals  
2303 zichtbaar op de CT-scans zoals vastgelegd bij evaluatie na afloop van de systemische therapie  
(met daarin de metabool actieve restafwijking(en)).
  - 2304 • 'PTV (Planning Target Volume)': 'CTV post-chemotherapie' + marge. Marges variëren van 0.5  
2305 tot 1.5-2 cm afhankelijk van immobilisatie (masker, breath hold), beweeglijkheid van het  
2306 doelgebied en bestralingsverificatie (CBCT) . Bij bewegende CTV's (met name door  
2307 ademhaling) is het wenselijk de positie van het CTV te bepalen.

2308

2309 **Organs at risk**

2310 Alle zogenaamde "organs at risk" moeten worden ingetekend worden (voor zover mogelijk m.b.v.  
2311 bestaande intekenatlassen bv hart<sup>18</sup>).

2312

2313 Dosisvoorschrift

2314 Afhankelijk van gevolgd onderdeel van de richtlijn: 20, 26, 30 of 36 Gy; fractie-dosis: 2 Gy. Er is weinig  
2315 bekend over effect fractie-grootte en overall treatment time, maar meest gebruikelijk is de bestraling  
2316 5 fracties per week te geven.

2317

2318 Bestralingstechniek/planning

2319 Bestralen volgens het ALARA principe ("As Low As Reasonably Achievable").

2320 Van belang is dat richtlijnen voor gezonde weefsels voor behandeling van patiënten met solide

2321 tumoren niet zondermeer doorgetrokken mogen worden naar patiënten met een Hodgkin lymfoom.

2322 Patiënten met een Hodgkin lymfoom zijn veelal aanzienlijk jonger ten tijde van behandeling en gezien  
2323 de relatief lage tumordosis is het met moderne technieken meestal meer sparing haalbaar.  
2324 Zie voor overzichten m.b.t. tolerantie van normale organen respectievelijk late effecten, artikelen  
2325 door Emami,<sup>19,20</sup> en Hodgson<sup>21</sup> en eventueel de onderbouwing van BETER richtlijnen  
2326 ([www.richtlijnen database.nl](http://www.richtlijnen database.nl)).

2327

#### 2328 **Hart:**

2329 Radiatie-gerelateerde aandoeningen van het hart zijn onder andere coronair lijden, cardiomyopathie  
2330 en hartfalen, klepgebreken en pericarditis. Anthracycline-houdende chemotherapie veroorzaakt met  
2331 name cardiomyopathie en hartfalen. Epidemiologische studies onder overlevenden van  
2332 Hodgkinlymfoom laten een 2 tot 8 keer verhoogd risico op overlijden ten gevolge van een cardiale  
2333 oorzaak zien en een 2 tot 5 keer verhoogd risico op het voorkomen van<sup>18</sup> een aantal hart- en  
2334 vaatziekten vanaf circa 10 jaar na behandeling. Een groot deel van de patiënten ontwikkelt meer dan  
2335 1 hartziekte. Gerapporteerde aantallen extra sterfgevallen aan hartziekten variëren tussen 6 en 70  
2336 per 10.000 persoonsjaren, onder andere afhankelijk van de samenstelling van de  
2337 onderzoekspopulatie en de duur van de follow-up.

2338 De mate waarin late effecten van behandeling voor Hodgkinlymfoom optreden hangt af van  
2339 verschillende behandelingsfactoren zoals totale bestralingsdosis, fractiegrootte, bestraald volume en  
2340 wel/geen combinatie met cardiotoxische chemotherapie.<sup>22</sup> +  
2341 [https://richtlijnen database.nl/richtlijn/cardiovasculaire\\_schade\\_na\\_hodgkinlymfoom/risicofactoren\\_](https://richtlijnen database.nl/richtlijn/cardiovasculaire_schade_na_hodgkinlymfoom/risicofactoren_hvz_na_hodgkinlymfoom.html#onderbouwing)  
2342 [hvz\\_na\\_hodgkinlymfoom.html#onderbouwing](https://richtlijnen database.nl/richtlijn/cardiovasculaire_schade_na_hodgkinlymfoom/risicofactoren_hvz_na_hodgkinlymfoom.html#onderbouwing)).

2343 Bij mantelveldbestraling werd pericarditis regelmatig gezien met name in de periode dat er nog geen  
2344 goede systemische behandeling beschikbaar was, waardoor grotere bestralingsvelden nodig waren.  
2345 Met moderne behandelingsregimes komt pericarditis bijna niet meer voor. In studies van patiënten  
2346 behandeld voor slokdarmkanker wordt een frequentie gerapporteerd van <15 % bij V30 < 46% en  
2347 een mean heart dose (MHD) < 26 Gy.<sup>19</sup>

2348 Inmiddels is uit een aantal patiënt-controle onderzoeken onder Hodgkinlymfoom patiënten gebleken  
2349 dat er een lineaire relatie is tussen gemiddelde hartsdosis en het risico op ischemische hartziekten als  
2350 eerste hartziekte en dat er een niet lineaire relatie is tussen gemiddelde hartsdosis en het risico op  
2351 hartfalen als eerste hartziekte en tussen dosis op hartkleppen en het risico op een  
2352 hartklepafwijkingen als eerste hartziekte.<sup>23-25</sup>

2353

2354 Onder ander op basis van deze onderzoeken worden de volgende maximale streefwaardes  
2355 geadviseerd:

- 2356 • MHD <15-20Gy
- 2357 • Dosis op hartkleppen <20Gy

2358

2359 Dosimetriestudies laten zien dat bij behandeling van patiënten met een beperkt stadium HL middels  
2360 moderne bestraling volgens INRT/ISRT principes, een MHD van minder dan 10 Gy meestal haalbaar  
2361 is<sup>26,27</sup> terwijl een klassiek mantelveld (voorgeschreven dosis 36 Gy/18 fracties) leidt tot een MHD van  
2362 circa 28.<sup>26</sup>

2363 Bij patiënten met chemotherapie refractaire ziekte of recidief Hodgkinlymfoom wordt de  
2364 behandeling geïndividualiseerd en worden veelal hogere dosis op de gezonde weefsels geaccepteerd.  
2365 Verder is van belang dat ook patiëntgebonden factoren zoals leeftijd ten tijde van de behandeling en  
2366 erfelijke eigenschappen van belang kunnen zijn. Zo zijn bijvoorbeeld de risico's op hart- en

2367 vaatziekten het meest verhoogd bij patiënten die behandeld zijn op jonge leeftijd en blijken mensen  
2368 met bepaalde genetische eigenschappen gevoeliger voor het ontwikkelen van anthracycline  
2369 gerelateerde hartschade.<sup>28</sup>

2370

2371 **Longen:** Het risico op radiatiepneumonitis hangt samen met de bestralingsdosis en het bestraalde  
2372 volume. Algemeen geaccepteerde parameters zijn met name de gemiddelde longdosis (mean lung  
2373 dose=MLD) en het volume dat tenminste 5 Gy respectievelijk 20 Gy krijgt. Zo rapporteren Koh et al<sup>29</sup>  
2374 een significant verhoogd risico op een RTOG graad 2 of hoger pneumonitis bij een V20≥33.5% en een  
2375 MLD≥13.5 Gy (10-25% vs. 3% overall).<sup>29</sup>

2376 In de literatuur worden verschillende adviezen met betrekking tot dosis gegeven:

2377 Ref. Koh 2006<sup>29</sup>: V20 < 36-40%, MLD < 14-16 Gy

2378 Ref. Fox 2012<sup>30</sup>: V20 < 33.5 %, MLD < 13.5 Gy

2379 Ref. Pinnix 2015<sup>31</sup>: V20 < 30%, V15 < 35%, V10 < 40% en V5 < 55%, MLD < 13.5 Gy

2380 In deze richtlijn is gekozen voor de volgende maximale streefwaarden: V5 < 55%, V20 < 30%, MLD <  
2381 13.5 Gy.

2382 Indien dosis >30 Gy dan ontstaat er op die plaats in de long permanente fibrose.

2383

2384 **Myelum:** de tolerantie-dosis van het myelum voor bestraling is hoger dan de doses die voor HL  
2385 gebruikt worden. Toch is voorzichtigheid geboden bij de toepassing van IMRT/VMAT. Gelet moet  
2386 worden dat er geen maximum in het myelum terecht komt. Verder is het van belang om het myelum  
2387 zo veel mogelijk te sparen. Dit om het teken van Lhermitte<sup>32</sup> te voorkomen. Bij bestraling dmv een  
2388 klassiek mantelveld trad dit verschijnsel heel regelmatig op. Met moderne bestralingstechnieken,  
2389 waarbij het myelum zoveel mogelijk gespaard blijft, wordt het nog maar zelden gezien.

2390

2391 **Mammae:** inductie mammacarcinoom door bestraling. Het risico op mammacarcinoom is bij  
2392 blootstelling van borstweefsel aan bestraling bij vrouwen onder de 40 jaar aanzienlijk verhoogd. Zo  
2393 worden in een onderzoek bij patiënten behandeld voor HL voor 1995 een standardized incidence  
2394 ratio van 1,3-17,9 en een absoluut excess risico van 1,1-57,0 per 10.000 patiënten per jaar  
2395 gerapporteerd. De cumulatieve incidentie varieerde hierbij van 4,5% na 20 jaar follow-up tot meer  
2396 dan 30% na 40 jaar follow-up.<sup>33</sup> (zie figuur A1 en A2)

2397 Factoren die het risico op mammacarcinoom beïnvloeden, zijn:

2398 • Leeftijd ten tijde van behandeling. Hoger risico bij jongere vrouwen. Boven de 40 jaar ten  
2399 tijde van bestraling, is er geen toegenomen risico meer. (Swerdlow AJ et al, JCO 2000; NG AK  
2400 et al, Blood 2002)

2401 • Bestralingsdosis. Er is een lineaire relatie tussen het risico op borstkanker en de dosis op deel  
2402 van de borst, waar borstkanker ontstaan is.<sup>34</sup> Er zijn echter geen studies die een relatie  
2403 aantonen tussen het risico op borstkanker en gemiddelde borstdosis.

2404 • Bestralingsvolume. In studies waarbij patiënten behandeld werden met klassieke  
2405 bestralingsvelden en bestralingstechnieken worden aanzienlijk lagere risico's gezien bij  
2406 beperktere bestralingen.<sup>33</sup> Voor moderne bestralingstechnieken zijn nu nog slechts  
2407 gemodelleerde gegevens beschikbaar.

2408 • Chemotherapie. Gonadotoxische alkylerende cytostatica verlagen mogelijk het door  
2409 radiotherapie verhoogde risico op mammacarcinoom bij behandeling voor de leeftijd van 30  
2410 jaar, als gevolg van een premature menopauze

2411

2412 Er zijn geen internationaal erkende streefwaarden voor borstweefsel voor vrouwen die worden  
 2413 bestraald voor hun 40<sup>ste</sup> jaar. Er zijn instituten die een streefwaarde voor gemiddelde borstdosis van  
 2414 4 Gy hanteren.

2415  
 2416 Indien er sprake is van een sterk verhoogd risico op inductie van borstkanker kan dit ertoe leiden dat  
 2417 het advies is om jonge vrouwen, indien mogelijk, niet te bestralen. Dit doet zich bijvoorbeeld voor  
 2418 indien er 5 klierstations zijn aangedaan bij een vrouw van <30-35 jaar). Zie ook paragraaf in  
 2419 behandelmodule: “RT op voorhand niet wenselijk.” De consequentie is dan dat de intensiteit van de  
 2420 chemotherapie zal moeten worden aangepast. Indien bestraling toch gewenst is dienen de mammae  
 2421 zoveel mogelijk gespaard blijven. Zie figuur A3.

2422  
 2423 **Milt:** functioneel a-spleen indien ‘mean spleen dose’ > 18 – 20 Gy. Vaccinatie-protocol  
 2424 **Lever:** RILD (Radiation induced liver disease): < 5% indien ‘mean liver dose’ ≤ 30 Gy bij patiënten  
 2425 zonder pre-existente leverziekte.

2426 **Nieren:** RIRD (Radiation induced renal dysfunction): < 5% indien ‘mean kidney dose’ van 1 nier < 18 –  
 2427 20 Gy blijft.

2428 **Ovaria/testikels:** Indien bestraling op bekken of liezen leidt tot blootstelling van de ovaria of testikels  
 2429 aan bestraling tot een dosis van >2Gy bestaat er een risico op vermindering van fertiliteit en wellicht  
 2430 zelfs infertiliteit. Tegenwoordig wordt er echter slechts zelden bestraling gegeven op bekken/liezen.  
 2431 Parotiden: Indien de gemiddelde dosis beide parotiden >25 Gy, is de kans op blijvende ernstige  
 2432 droogheid van de mond >20%.

2433

2434

2435 **Tabel: Maximale streefwaarden voor gezonde weefsels (‘organs at risk’ = OAR) voor primaire**  
 2436 **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

2437

2438 *Betere sparing door protonen*

2439 Eind 2017 zijn in Nederland ook protonen beschikbaar waarbij een verdere significante dosisreductie  
2440 in kritieke normale organen mogelijk is bij identieke coverage van het te bestralen gebied. Dit is  
2441 reeds aangetoond voor passieve scatterbeam techniek en kan zeer waarschijnlijk nog verbeterd  
2442 worden door gebruik van scannende techniek(spotscanning) (IMPT). Deze laatste techniek wordt  
2443 geïnstalleerd in Groningen en Delft. Door het maken van een fotonen plan en een protonenplan kan  
2444 de dosis verdeling in met name kritische organen worden vergeleken en gekozen worden voor het  
2445 beste plan (model-based approach). Voor geselecteerde gevallen zal in de toekomst verwijzing  
2446 mogelijk zijn naar een protonencentrum in Nederland.

2447

2448 Referenties

2449

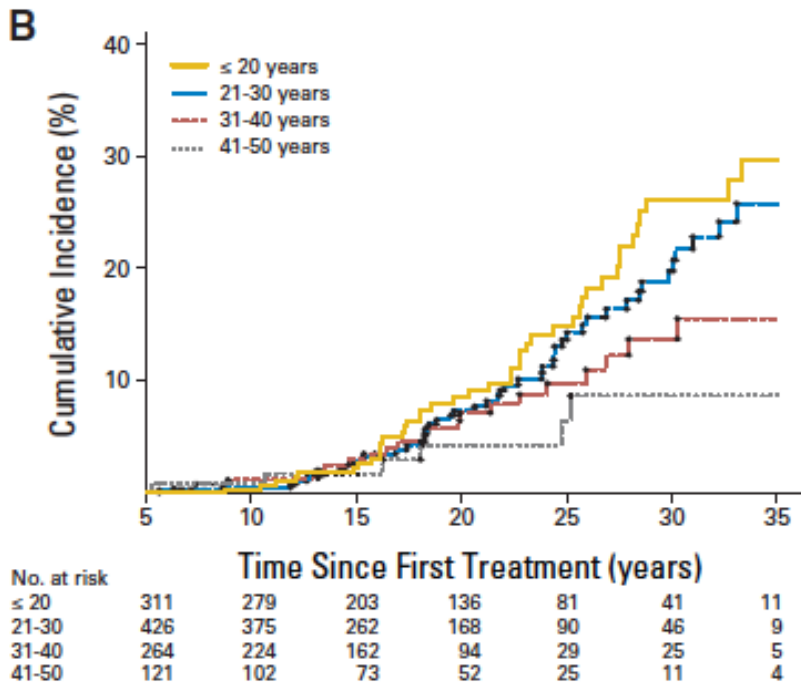
- 2450 1. Kaplan HS. Hodgkin's disease: biology, treatment, prognosis. *Blood*. 1981;57(5):813-22.
- 2451 2. Kaplan HS, Rosenberg SA. The treatment of Hodgkin's disease 1. *MedClinNorth Am*.  
2452 1966;50(6):1591-610.
- 2453 3. Shahidi M, Kamangari N, Ashley S, Cunningham D, Horwich A. Site of relapse after  
2454 chemotherapy alone for stage I and II Hodgkin's disease. *Radiother Oncol*. 2006;78(1):1-5.
- 2455 4. Andre MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron  
2456 Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final  
2457 Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1786-94.
- 2458 5. Girinsky T, Specht L, Ghalibafian M, Edeline V, Bonniaud G, van der MR, et al. The conundrum  
2459 of Hodgkin lymphoma nodes: to be or not to be included in the involved node radiation fields. The  
2460 EORTC-GELA lymphoma group guidelines. *RadiotherOncol*. 2008;88(2):202-10.
- 2461 6. Girinsky T, van der MR, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, et al. Involved-node  
2462 radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines.  
2463 *RadiotherOncol*. 2006;79(3):270-7.
- 2464 7. Kumar A, Casulo C, Yahalom J, Schoder H, Barr PM, Caron P, et al. Brentuximab vedotin and  
2465 AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma.  
2466 *Blood*. 2016;128(11):1458-64.
- 2467 8. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern Radiation  
2468 Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma  
2469 Radiation Oncology Group (ILROG). *IntJ RadiatOncol Biol Phys*. 2014.
- 2470 9. Maraldo MV, Aznar MC, Vogelius IR, Petersen PM, Specht L. Involved node radiation therapy:  
2471 an effective alternative in early-stage hodgkin lymphoma. *IntJ RadiatOncol Biol Phys*.  
2472 2013;85(4):1057-65.
- 2473 10. Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, et al. Prospective phase  
2474 II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold.  
2475 *Acta Oncol*. 2015;54(1):60-6.
- 2476 11. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Latif N, Dang NH, Lynch J, et al. Effective dose reduction to  
2477 cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma.  
2478 *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):449-55.
- 2479 12. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment  
2480 intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *NEnglJ Med*. 2010;363(7):640-52.



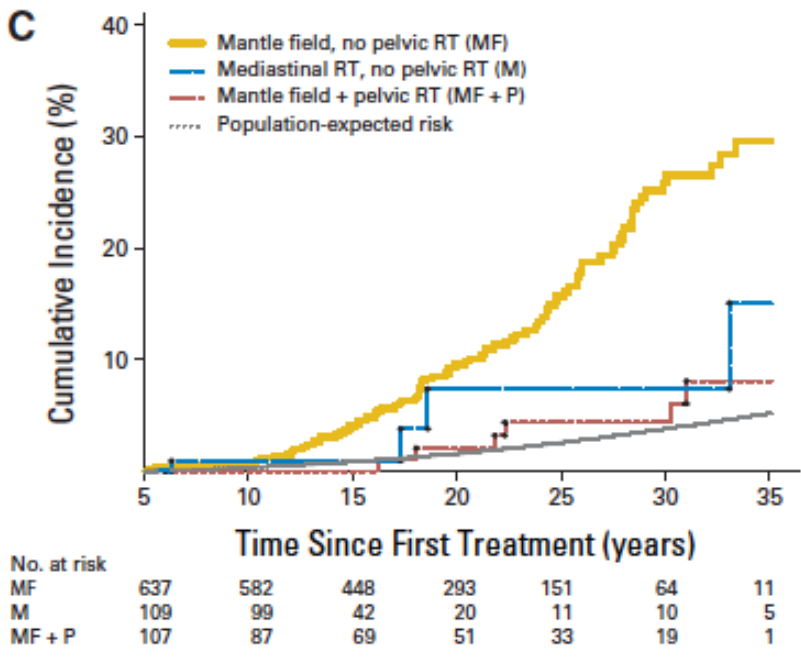
- 2481 13. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and  
2482 dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma:  
2483 final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4199-206.
- 2484 14. Kriz J, Reinartz G, Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Haverkamp H, et al. Relapse analysis of  
2485 irradiated patients within the HD15 trial of the German Hodgkin Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol*  
2486 *Phys*. 2015;92(1):46-53.
- 2487 15. Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma.  
2488 *Blood*. 2013;122(26):4182-8.
- 2489 16. Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M, et al. Salvage radiotherapy in  
2490 patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German  
2491 Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1522-9.
- 2492 17. Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, Beaudre A, Blanchard P, el Nemr M, et al. Dosimetric  
2493 benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold  
2494 technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.  
2495 2012;82(4):1522-7.
- 2496 18. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and  
2497 validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast  
2498 cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(1):10-8.
- 2499 19. Emami B. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. . *Reports of Radiotherapy and*  
2500 *Oncology*. 2013;1(1):35-48.
- 2501 20. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal  
2502 tissue to therapeutic irradiation. *IntJ RadiatOncol Biol Phys*. 1991;21(1):109-22.
- 2503 21. Hodgson DC. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology*  
2504 *Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:323-9.
- 2505 22. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, et al.  
2506 Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*.  
2507 2015;175(6):1007-17.
- 2508 23. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol AD, et al. Risk of  
2509 valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(4).
- 2510 24. van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg PJ, et al.  
2511 Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and  
2512 anthracyclines. *Blood*. 2017;129(16):2257-65.
- 2513 25. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, et al.  
2514 Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin  
2515 Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(3):235-43.
- 2516 26. Maraldo MV, Brodin NP, Vogelius IR, Aznar MC, Munck Af RP, Petersen PM, et al. Risk of  
2517 Developing Cardiovascular Disease after Involved Node Radiotherapy versus Mantle Field for Hodgkin  
2518 Lymphoma. *IntJ RadiatOncol Biol Phys*. 2012.
- 2519 27. Filippi AR, Ragona R, Piva C, Scafa D, Fiandra C, Fusella M, et al. Optimized volumetric  
2520 modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary  
2521 involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.  
2522 2015;92(1):161-8.
- 2523 28. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Barhdadi A, Dube MP, Al-Saloos H, et al. Pharmacogenomic  
2524 prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J ClinOncol*. 2012;30(13):1422-8.

- 2525 29. Koh ES, Sun A, Tran TH, Tsang R, Pintilie M, Hodgson DC, et al. Clinical dose-volume histogram  
2526 analysis in predicting radiation pneumonitis in Hodgkin's lymphoma. *IntJRadiatOncolBiolPhys*.  
2527 2006;66(1):223-8.
- 2528 30. Fox AM, Dosoretz AP, Mauch PM, Chen YH, Fisher DC, LaCasce AS, et al. Predictive factors for  
2529 radiation pneumonitis in Hodgkin lymphoma patients receiving combined-modality therapy. *IntJ*  
2530 *RadiatOncol Biol Phys*. 2012;83(1):277-83.
- 2531 31. Pinnix CC, Smith GL, Milgrom S, Osborne EM, Reddy JP, Akhtari M, et al. Predictors of  
2532 radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and  
2533 non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(1):175-82.
- 2534 32. Khare S, Seth D. Lhermitte's Sign: The Current Status. *Ann Indian Acad Neurol*.  
2535 2015;18(2):154-6.
- 2536 33. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, et al.  
2537 Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation  
2538 volumes. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4239-46.
- 2539 34. Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Cumulative  
2540 absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*.  
2541 2005;97(19):1428-37.
- 2542 35. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease  
2543 in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol*. 2000;18(3):498-509.
- 2544 36. NG AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, et al. Second malignancy after Hodgkin disease  
2545 treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood*.  
2546 2002;100(6):1989-96.  
2547

2548 **Figuur A1.** Uit: De Bruin ML et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma:  
 2549 lower risk after smaller radiation volumes. J Clin Oncol. 2009;27(26):4239-46. The cumulative  
 2550 incidence of breast cancer (BC) after Hodgkin's lymphoma. (B) Cumulative incidence of BC (IBC DCIS)  
 2551 according to age at first treatment. (C) Cumulative incidence of IBC according to radiation fields and  
 2552 population-expected risk. Gegevens van cohort bestaande uit 1.122 vrouwelijke 5-jaars overlevers  
 2553 van HL behandeld in Nederland voor hun 51e jaar tussen 1965 en 1995.



2554

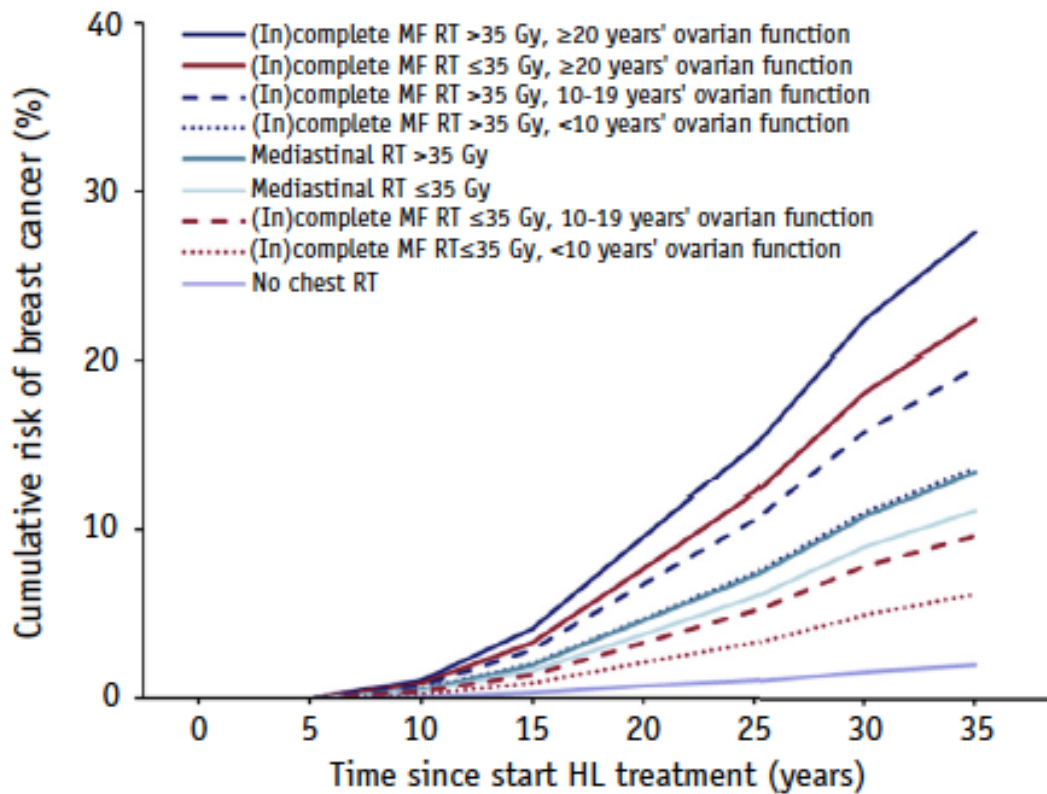


2555

2556

2557

2558 **Figuur A2.** Uit: Krul IM et al. Breast Cancer Risk After Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma:  
 2559 Influence of Gonadal Hormone Exposure. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Nov 15;99(4):843-853.  
 2560 doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.016. Epub 2017 Jul18. PubMed PMID: 28888722.  
 2561 Patiënt-controle onderzoek genest in cohort van 3.905 5-jaars overlevers behandeld in Nederland  
 2562 voor HL tussen 1965 en 2000.

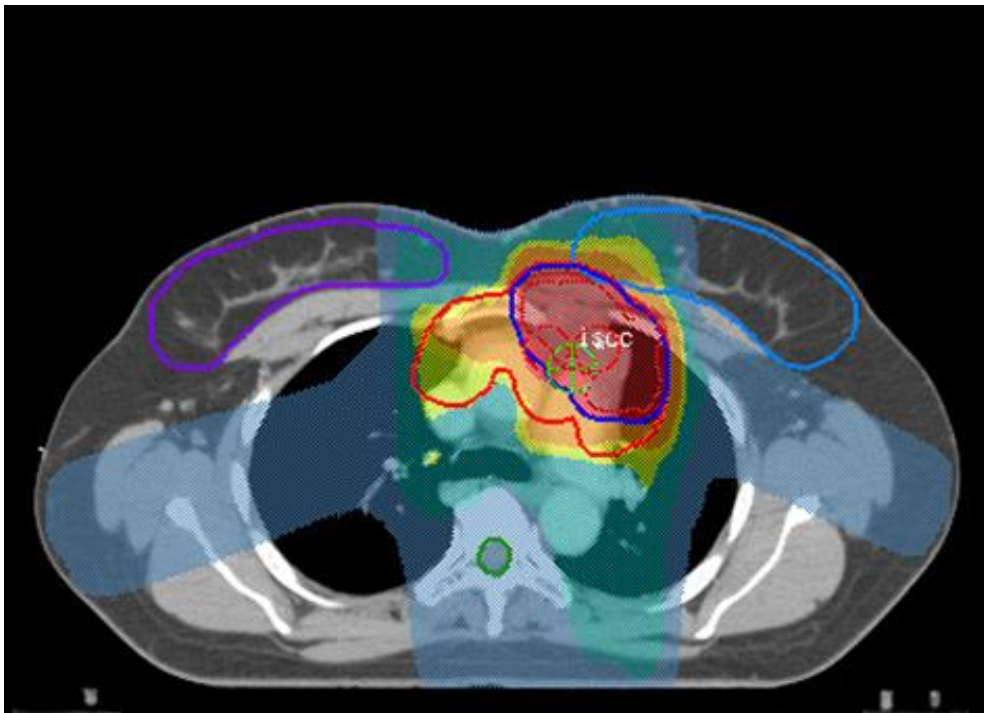


**Fig. 2.** Cumulative incidence of breast cancer among female Hodgkin lymphoma (HL) survivors according to radiation field, prescribed dose, and duration of post-RT intact ovarian function. *Abbreviations:* MF = mantle field; RT = radiation therapy. The median duration of post-RT intact ovarian function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

2563  
 2564

2565 **Figuur A3.** Voorbeeldplanning met sparing mammae

2566



2567

2568

2569