

Rekommandationer for diagnostik og behandling af

Hodgkin Lymfom

Dansk Hodgkin Lymfomgruppe,
En undergruppe under Dansk Lymfomgruppe
2018

Indhold

Introduktion.....	4
Medlemmer af Dansk Hodgkin Lymfomgruppe.....	4
Epidemiologi.....	5
Klinisk præsentation	7
Patologi	7
NLPHL.....	7
Klassisk Hodgkin lymfom	7
Differentialdiagnoser	8
Udredning	9
Stadieinddeling	10
Prognostiske faktorer	13
Prognostiske faktorer ved de tidlige stadier.....	13
CS I og II med infradiafragmatisk udbredning.....	14
Prognostiske faktorer ved avanceret sygdom	14
IPS.....	14
Primær behandling.....	15
Klassisk Hodgkin lymfom (dvs. ikke lymphocyte predominant).....	15
CS I og II.....	15
Kemoterapi.....	16
Strålebehandling	16
CS IA, IB og IIA, favourable.....	17
CS IA, IB og IIA, unfavourable.....	17
CS IIB	17
CS III og IV	18
Lymphocyte predominant Hodgkin lymfom	20
CS I og II (naboregioner).....	20
CS II (ikke naboregioner) og avanceret sygdom	20
Vurdering af PET-respons	20
Bleomycininduceret lungetoksicitet.....	21
Strålepneumonit	21

Osteoporose efter steroidbehandling.....	21
Recidiv efter 1. remission	22
Recidiv efter primær strålebehandling alene	22
Recidiv eller behandlingsrefraktær sygdom efter primær kemoterapi +/- strålebehandling	22
Behandling af yngre patienter (< 65-70 år) uden væsentlig co-morbiditet.....	22
Konsolidering efter HDT	23
Allogen transplantation ved recidiv efter HDT	24
Behandling af ældre patienter (>65-70) og patienter med væsentlig co-morbiditet, som ikke vurderes at være kandidater til HDT	24
Induktionsbehandling ved recidiv efter HDT eller hos ptt., der ikke er kandidater til HDT	25
Adcetris (Brentuximab Vedotin).....	25
Immun checkpoint inhibitorer (Nivolumab, Pembrolizumab).....	25
Gemcitabinholdige regimer	26
Bendamustin som relapsbehandling efter tidl. HDT.....	26
Relaps / refraktært lymfom hos ældre og hos yngre, der ikke kan tilbydes RIC- allogen knoglemarvstransplantation	27
Adcetris (Brentuximab Vedotin).....	27
Checkpoint inhibitors (Nivolumab, Pembrolizumab).....	27
Gemcitabin monoterapi.....	28
Bendamustin monoterapi	28
Adriamycin-holdigt regime.....	28
Lomustin-Etoposid holdigt regime	28
Anden monoterapi.....	28
Vinblastin monoterapi.....	29
Lomustine monoterapi	29
Radioterapi.....	29
Kontrol og follow-up	30
Referenceliste.....	32
Appendix: Regimer til behandling af Hodgkin lymfom	46

Introduktion

Formålet med disse retningslinier er i en kortfattet form at angive fælles rekommandationer for diagnostik og behandling af patienter med Hodgkin lymfom i Danmark. Der er ikke tale om et fuldt referenceprogram med gennemgang af al evidens på området. Retningslinierne indeholder en række informative oplysninger til brug og støtte i hverdagen, som kan danne grundlag for udarbejdelse af instrukser på de enkelte afdelinger. Da rekommandationer, specielt hvad angår behandlingsregimer og stråledoser, hurtigt kan blive forældede, er det intentionen løbende at gennemføre revision, primært i elektronisk form. Seneste rekommandationer vil således altid være at finde på Dansk Lymfomgruppe's hjemmeside: www.lymphoma.dk

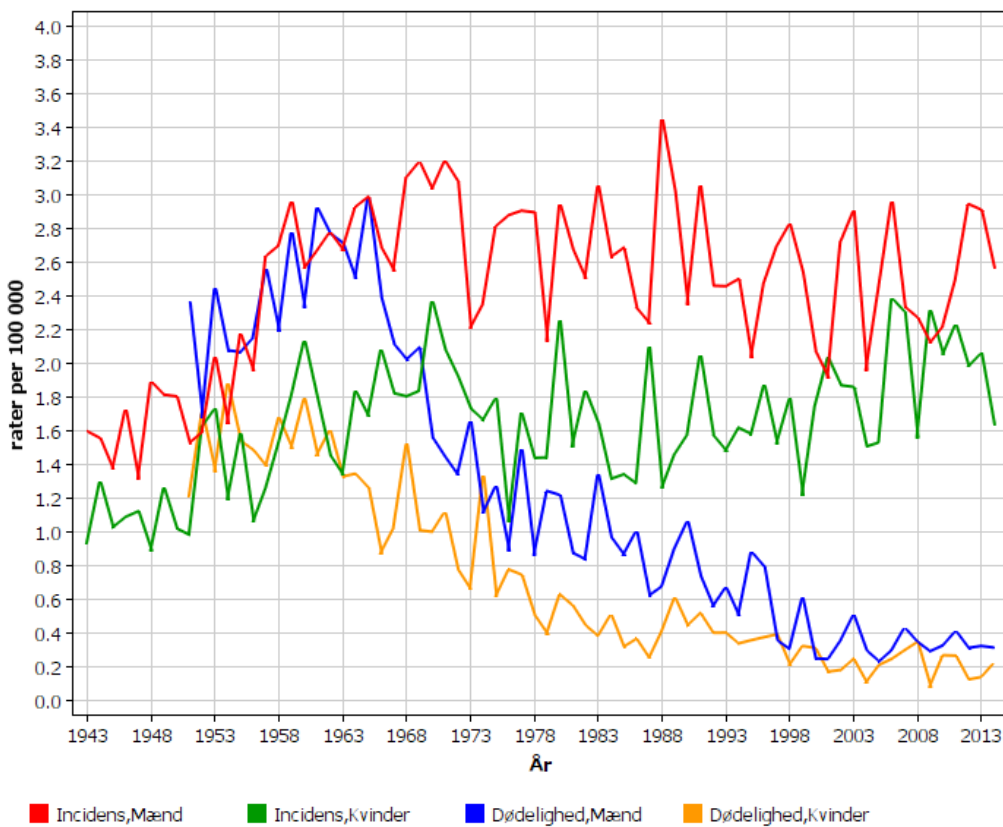
Medlemmer af Dansk Hodgkin Lymfomgruppe

Bodil Himmelstrup, Hæmatologisk Afdeling, Roskilde Sygehus
Christian Maare, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital
Danny Stoltenberg, Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital
Erik Clasen-Linde, Patologiafdelingen, Rigshospitalet
Eva Holtved, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
Hanne Krogh Rose, Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus
Ilse Christiansen, Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Sygehus
Jacob Haaber, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
Lena Specht, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet (formand)
Martin Hutchings, Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet
Peter Kamper, Hæmatologisk Afdeling, Århus Sygehus
Tamás Lőrincz, Onkologisk Afdeling, Aalborg Sygehus

Epidemiologi

I Danmark diagnosticeredes i 2014 (de seneste tal fra Cancerregisteret) 81 tilfælde hos mænd og 48 tilfælde hos kvinder, dvs. i alt 129 tilfælde på et år. Dette svarer til 2/100.000 tilfælde pr. år. Incidensen har været nogenlunde konstant de seneste 30 år, mens mortaliteten er faldet igennem perioden, således om det fremgår af kurverne nedenfor.

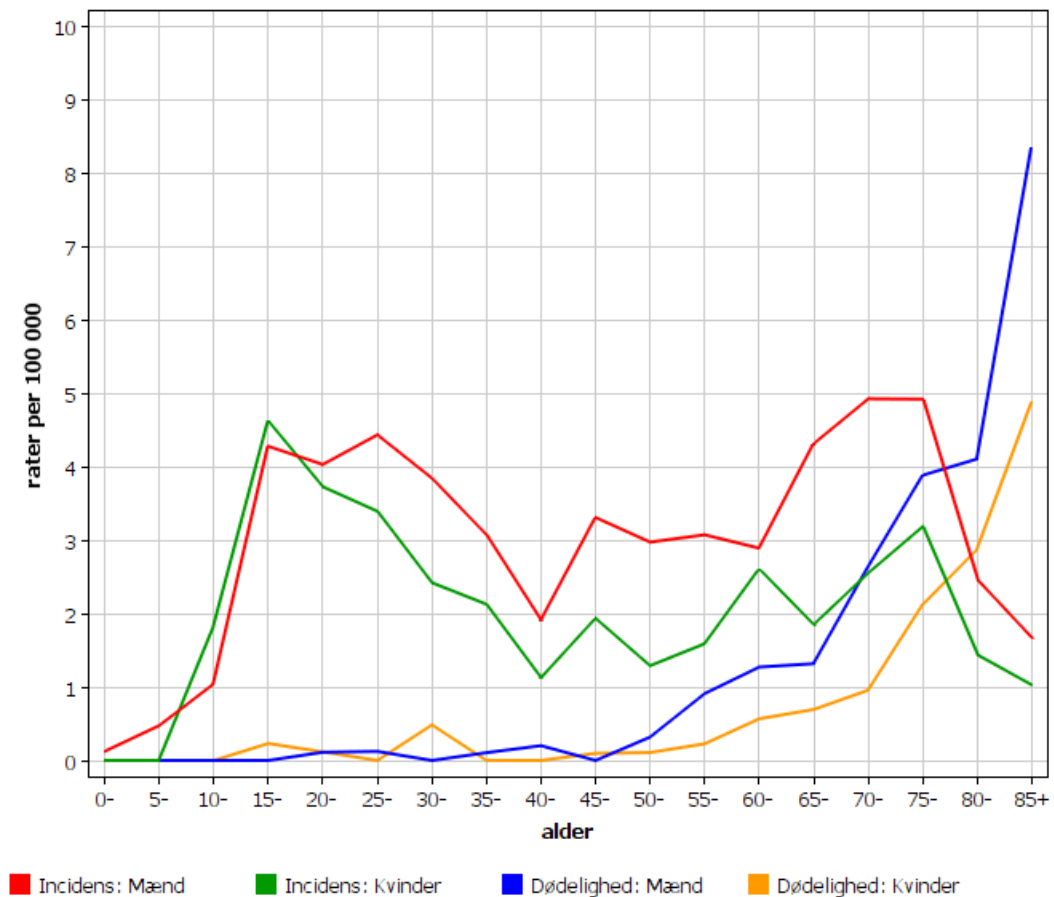
Danmark
Hodgkins lymfom
ASR (W) alder 0-85+



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (5.11.2016)

Incidensen af Hodgkin lymfom har aldersmæssigt to toppe, én i 2.-3. dekade, og én efter 50-års alderen. Mortaliteten er meget lav indtil vi når til aldersgrupperne over 55-60 år, hvorefter den stiger kraftigt, således som det fremgår af kurverne nedenfor. De ældre patienter frembyder store behandlingsmæssige problemer.

Danmark (2010-2014) Hodgkins lymfom



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (5.11.2016)

Klinisk præsentation

Hodgkin lymfom manifesterer sig hyppigst i lymfeknuder og hyppigst over diafragma. Ekstralymfatisk spredning er sjælden. Op mod 2/3 er i stadium I og II på diagnosetidspunktet, som det fremgår af nedenstående tabel fra the International Database on Hodgkin's Disease, som viser den procentvise andel af patienter i de forskellige stadier (stadieinddeling uden PET) (1). Ca. 60 % har mediastinal involvering. Ca. 40 % har B-symptomer på diagnosetidspunktet.

	I	IE	II	IIIE	III	IV
Hodgkin lymphoma	19	2	37	5	23	13

Patologi

Hodgkin lymfom klassificeres i henhold til "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues", 4th edition, 2008 (2) og 2016 revisionen (3). På baggrund af morfologi og immunfænotype inddeles Hodgkin lymfom i to hovedgrupper – nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) og klassisk Hodgkin lymfom.

NLPHL

NLPHL defineres ved nodulær eller nodulær og diffus forekomst af popcornceller (lymphocyte predominant celler (LP-celler)) beliggende i et netværk af follikulære dendritiske celler fyldt med små, non-neoplastiske lymfocytter og histiocytter. Popcornceller er store celler med en foldet eller multilobuleret kerne med sædvanligvis flere, basofile nukleoler og rigeligt cytoplasma. De farver positivt for CD20, CD79a, BCL6 og CD45, men negativt for CD15 og CD30. Ca. 50 % farver positivt for epithelial membrane antigen (EMA). De fleste popcornceller omgives af en ring af CD3-positive T-lymfocytter, i mindre grad af CD57-positive celler.

Klassisk Hodgkin lymfom

Klassisk Hodgkin lymfom defineres ved forekomsten af Hodgkinceller og Reed-Sternberg celler (HRS-celler) i en baggrund af varierende mængder små, non-neoplastiske lymfocytter, eosinofile og neutrofile granulocytter, plasmaceller, fibroblaster og kollagent bindevæv. Hodgkin og HRS-celler er store, henholdsvis uninukleære og multinukleære celler med store, afrundede kerner med irregulær kernemembran og sædvanligvis én prominente eosinofil nukleole med perinukleolær opklaring samt rigeligt, lyst cytoplasma. De neoplastiske celler udgør normalt et fåtal (0,1-10 %) af cellerne i infiltratet. HRS-celler farver positivt for CD30 og/eller CD15, og er oftest svagt positive for CD20 og Pax5 mens størstedelen er negative for CD45. De fleste er positive for proliferationsmarkøren ki-67.

Klassisk Hodgkin lymfom underinddeles i subtyperne: Nodular sclerosis, mixed cellularity, lymphocyte rich klassisk Hodgkin lymfom og lymphocyte depleted klassisk Hodgkin lymfom.

Nodular sclerosis karakteriseres af en fortykket lymfeknudekapsel og et nodulært vækstmønster, hvor kollagene bånd afgrænser mindst én nodulus.

I mixed cellularity findes et diffust eller svagt nodulært vækstmønster med forekomst af HRS-celler på en broget baggrund med varierende forekomst af eosinofile og neutrofile granulocytter, histiocytter og plasmaceller.

Lymphocyte rich klassisk Hodgkin lymfom er karakteriseret ved et nodulært eller sjældnere diffust vækstmønster med HRS-celler på en baggrund af små, non-neoplastiske lymfocytter uden forekomst af eosinofile eller neutrofile granulocytter.

I lymphocyte depleted klassisk Hodgkin lymfom ses et diffust vækstmønster med mange HRS-celler og få non-neoplastiske lymfocytter i baggrunden.

Differentialdiagnoser

NLPHL kan være vanskelig at skelne fra T-celle histiocytrigt diffust storcellet B-cellelymfom, mens man i forhold til klassisk Hodgkin lymfom især må overveje CD30-positivt diffust storcellet B-cellelymfom med anaplastisk morfologi. I den nyeste WHO-klassifikation er defineret et gråzonelymfom mellem diffust storcellet B-cellelymfom og klassisk Hodgkin lymfom.

Udredning

Stadieinddelingen har til formål at fastlægge sygdommens udbredning og aggressivitet for så vidt det er nødvendigt for planlægningen af behandlingen, fastlæggelse af prognosen og evaluering af respons på behandlingen. Følgende hører med til udredningen af patienter med HL:

Anamnese	<ul style="list-style-type: none">• Tidspunkt for første symptom• Sygdommens væksthastighed• B-symptomer (uforklaret vægttab > 10 % af legemsvægten på ½ år, uforklaret feber > 38° C, svedtendens)• Fokale symptomer, f. eks. hoste, åndenød, abdominalsmerter, knoglesmerter• Performance status• Ko-morbide sygdomme
Objektiv undersøgelse	<ul style="list-style-type: none">• Vurdering af alle perifere lymfeknuderegioner (inkl. de præaurikulære, epitrochleære, femorale og popliteale)• Målelige parametre dokumenteres i 2 dimensioner, helst på anatomisk tegning• Ved mistanke om involvering af Waldeyer's svælgring foretages øre-næse-halsundersøgelse inkl. fiberskopi.
Blodprøver	<ul style="list-style-type: none">• Sænkingsreaktion• Hæmoglobin, leukocytter inkl. differentialtælling, thrombocytter• Kreatinin, Na⁺, K⁺, ioniseret kalcium• Albumin• Immunglobuliner og M-komponent• Glukose• Levertal• Titre for HIV, hepatitis B and C, og Epstein-Barr virus (EBV)
Billeddiagnostiske undersøgelser	<ul style="list-style-type: none">• Evt. rtg. af thorax (ikke længere nødvendig for stadieinddeling (4))• Helkrops FDG-PET/CT-scanning (alternativt, hvis PET ikke er til rådighed, CT-scanning af hals, thorax og abdomen)• Relevante billeddiagnostiske undersøgelser hvis patienten har specifikke symptomer
Bioptisk materiale	<ul style="list-style-type: none">• Diagnostisk biopsi fra involveret område, typisk lymfeknude• Knoglemarvsundersøgelse er kun indiceret hos patienter, der ikke får foretaget helkrops PET/CT-scanning (4,5)

Patienter, der skal behandles med bleomycin, bør have foretaget en lungefunktionsundersøgelse med diffusionskapacitet før start på behandlingen.

Patienter der anamnestisk eller klinisk har risikofaktorer for hjertesygdom, bør have foretaget MUGA eller ekkokardiografi før start på behandlingen.

Tandlæge: Patienter, der skal strålebehandles i hovedhalsregionen, bør ses af tandlæge inden behandlingsstart med henblik på at sanere evt. infektionsfoci og som dokumentation i forb. m. senere erstatningsberettigede tilskud til udbedring af tandskader, opstået på baggrund af lymfombehandlingen.

Nedfrysning af sæd og kryopræserving af ovarievæv
Yngre mænd skal tilbydes nedfrysning af sæd. Fertile kvinder under 35 år kan tilbydes udtagning og nedfrysning af ovarievæv, men ABVD giver så lille risiko for gonadeinsufficiens at det ikke er relevant ved dette regime (6). Derimod anbefales kryopræserving før behandling med BEACOPP samt ved recidiv eller skift fra ABVD. Se mere detaljeret redegørelse "Fertilitet ved kemoterapi" på DHS's hjemmeside.

Stadieinddeling

Stadieinddelingen foretages efter Ann Arbor systemet, med modifikationer efter de seneste Lugano kriterier (4,7):

Stadium	Definition
I	Involvering af én lymfeknuderegion, evt. med lokaliseret involvering af ét ekstralymfatisk område (IE)
II	Involvering af flere lymfeknuderegioner på en side af diaphragma, muligt ledsaget af lokaliseret involvering af en ekstralymfatisk region (IIE)
III	Involvering af lymfeknuderegioner på begge sider af diaphragma og muligt også milt
IV	Diffus eller dissemineret involvering af ekstralymfatiske organ(er) med eller uden lymfeknudeengagement Knoglemarvsinfiltration

Bemærkninger

- Bogstavet A eller B angiver fravær eller tilstedeværelse af et eller flere af almensymptomerne feber (temperatur over 38°C sidste måned), kraftig nattesved, vægttab på over 10 % af legemsvægt over 6 måneder.
- E er forkortelsen for lokaliseret ekstralymfatisk sygdom. Ekstralymfatisk spredning er ofte ensbetydende med stadium IV sygdom, men ordet "lokaliseret" betyder i denne sammenhæng: i nær tilslutning til engageret lymfeknude, hvor direkte overvækst per kontinuitatem kan formodes og her anvendes suffikset E til stadiet i øvrigt. Den

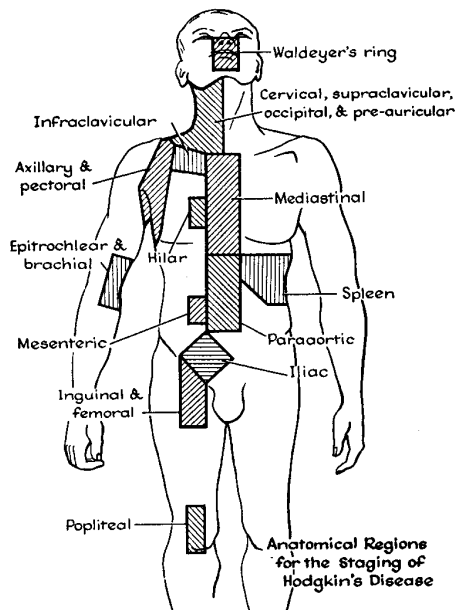
oprindelige definition af E-stadiet var at al sygdom kunne omfattes af et strålefelt. E-betegnelsen er ikke relevant for patienter med avanceret sygdom (st. III-IV)

- Stadiet kan desuden klassificeres som CS eller PS svarende til clinical stage (f.eks. CS IA) eller pathological stage (f.eks. PS IA). PS opnås ved stadietdeling, som inkluderer eksplorativ laparotomi eller tilsvarende kirurgisk procedure. I praksis anvendes i dag kun CS.

Bulky tumor defineres som

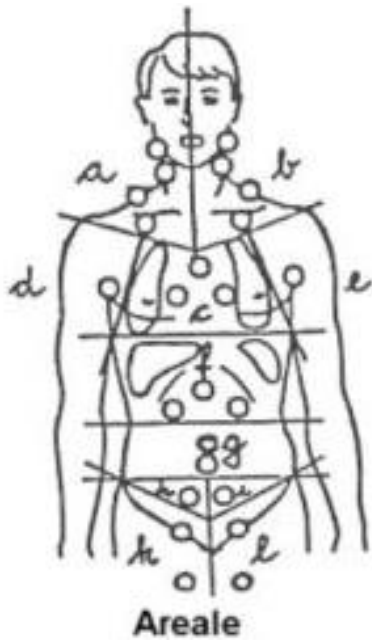
- enhver masse > 10 cm i længste diameter
- mediastinal masse > 1/3 af den indvendige thorax tværdiameter ved Th5/Th6 på CT-scanning (massen måles som summen af de største afstande fra midtlinjen til hhv. højre og venstre side af de mediastinale lymfomasser (4,8))

Regionerne i Ann Arbor klassifikationen er defineret ud fra følgende diagram (9):

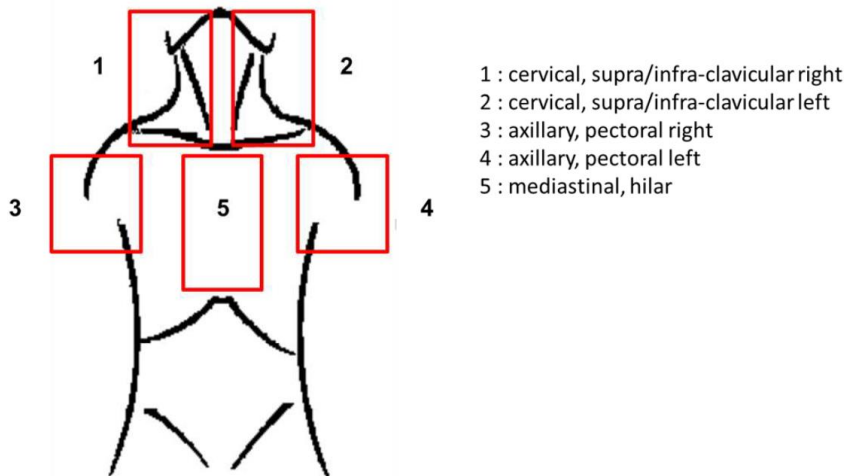


Imidlertid anvender såvel GSHG som EORTC og LYSA lymfeknudområder ved definition af risikofaktorer.

GSHG's definition af områder baseres på dette diagram:



EORTC-LYSA's definition af områder baseres på dette diagram, hvor definitionen svarer til GSHG for de supradiafragmatiske områder:



Prognostiske faktorer

Ann Arbor stadiet er en vigtig prognostisk faktor. En lang række andre prognostiske faktorer er dokumenteret, dels tumor-relaterede faktorer, dels patient-relaterede (10).

Prognostiske faktorer ved de tidlige stadier

I de tidlige stadier drejer det sig om antallet af involverede lymfeknuderegioner/områder, bulky tumor (specielt i mediastinum), tumorbyrden, B-symptomer, histologisk undertype, alder, køn, sænkingsreaktion, hæmoglobin, albumin og resultatet af en tidlig FDG-PET scanning (mål for sygdommens følsomhed for kemoterapien).

Baseret på disse forskellige prognostiske faktorer har forskellige kooperative grupper inddelt patienter i de tidlige stadier i favorable og ufavorable undergrupper.

Definitionerne varierer mellem de forskellige kooperative grupper, i nedenstående tabel er vist kriterierne, som anvendes af tre af de store grupper.

	GHSG	EORTC	NCIC
Risiko faktorer	a) Stor mediastinal tumor b) Extranodal sygdom c) SR \geq 50 uden B-symptomer eller \geq 30 med B-symptomer d) \geq 3 involverede områder	a) Stor mediastinal tumor b) Alder \geq 50 år c) SR \geq 50 uden B-symptomer eller \geq 30 med B-symptomer d) \geq 4 involverede områder	a) Anden histologi end LP/NS b) Alder \geq 40 år c) SR \geq 50 d) \geq 3 involverede regioner iht. Ann Arbor
Favourable	CS I-II uden risiko faktorer	CS I-II (supradiafragmatisk) uden risiko faktorer	CS I-II uden risiko faktorer
Unfavourable	CS I eller CS IIA med \geq 1 risiko faktorer CS IIB med c) eller d) men uden a) og b)	CS I-II (supradiafragmatisk) med \geq 1 risiko faktorer	CS I-II med \geq 1 risiko faktorer

GHSG: German Hodgkin Lymphoma Study Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; NCIC: National Cancer Institute of Canada; SR: sænkingsreaktion; LP: lymphocyte predominance; NS: nodular sclerosis; CS: clinical stage.

CS I og II med infradiafragmatisk udbredning

HL i de tidlige stadier med alene infradiafragmatisk udbredning er relativt sjældent forekommende. Prognosen er dårligere, hvis der er sygdom i abdomen, formentlig fordi sygdommen da er mere udbredt sammenlignet med en situation med sygdom alene i inguinale eller femorale eller popliteale lymfeknuder (11). Følgende kriterier kan anvendes ved infradiafragmatisk stadium I og II sygdom:

Risikofaktorer	Bulky tumor Sygdom i abdomen 2 eller flere regioner iht. Ann Arbor involveret SR \geq 50
Favourable	Ingen risikofaktorer
Unfavourable	Én eller flere risikofaktorer

NB: GHSG anvender de samme risikofaktorer ved infradiafragmatisk sygdom som ved supradiafragmatisk sygdom.

Prognostiske faktorer ved avanceret sygdom

I de avancerede stadier, dvs. stadium III og IV og i nogle centre og grupper desuden stadium IIB, er der fundet prognostisk betydning af alder, køn, histologisk undertype, stadium IV sygdom, tumorbyrde, inguinal involvering, meget stor mediastinaltumor, B-symptomer, hæmoglobin, albumin, sænkingsreaktion, basisk fosfatase, leukocytose, lymfocytopeni, LDH og β 2-mikroglobulin. Baseret på multivariate analyser af nogle af disse faktorer er defineret IPS (International Prognostic Score) for avanceret Hodgkin lymfom (12). De dårlige prognostiske faktorer i IPS er følgende:

IPS

Plasma albumin	< 40 g/l
Hæmoglobin	< 6.5 mmol/l
Køn	Mand
Stadium	IV
Alder	> 45 år
Leukocytantal i perifert blod	> 15 mia/l
Lymfocytantal i perifert blod	< 0,6 mia/l eller < 8 % af leukocytantallet

Hver faktor, som er opfyldt i henhold til tabellen vægter med et point. Man kan opnå fra 0-7. Det har betydning at adskille gruppen med IPS 0-3 fra gruppen med IPS > 3 (3-7).

Primær behandling

Klassisk Hodgkin lymfom (dvs. ikke lymphocyte predominant)

Princippet for behandlingen af klassisk Hodgkin lymfom er at de tidlige stadier behandles med kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (13,14), de sene stadier behandles med kemoterapi, evt. suppleret med strålebehandling (15,16).

Af hensyn til den nøjagtige strålebehandling bør onkologen involveres allerede på stadieinddelingstidspunktet.

CS I og II

Sygdommen inddeles i "favourable" og "unfavourable" efter de kriterier, som er fastlagt af EORTC eller German Hodgkin Study Group. Hvilke der anvendes afhænger af hvilken gruppe der har produceret den evidens, der anvendes. CS IIB behandles i EORTC som andre patienter med CS I og II, i German Hodgkin Study Group behandles CS IIB med stor mediastinaltumor eller extranodal involvering som avanceret sygdom, mens nogle andre grupper behandler alle patienter med CS IIB som avanceret sygdom.

De nyeste randomiserede undersøgelser vedr. antallet af serier kemoterapi og stråledoser til CS I og II kommer fra German Hodgkin Study Group, hvorfor denne gruppes kriterier for favourable og unfavourable sygdom anvendes vedr. disse (17,18). For infradiafragmatisk sygdom anvendes særlige kriterier for favourable og unfavourable sygdom, se ovenfor.

For at undgå de betydelige senfølger, som er set efter tidligere tiders meget store strålefelder og høje stråledoser, har man forsøgt at undlade strålebehandling til patienter, der er PET negative efter 2 serier ABVD. Der foreligger 3 randomiserede undersøgelser og en meta-analyse, som viser at unkladelse af strålebehandling medfører større risiko for recidiv (19-22). Det er endnu for tidligt at udtale sig om den samlede overlevelse, men ingen af studierne har med en median observationstid på 5 år vist nogen forskel. Samtidig viser dosis-respons analyser vedr. moderne, højkonform strålebehandling at risikoen for senfølger er meget mindre end den var med de store strålefelder. Specielt har man frygtet risikoen for sekundær mammacancer hos unge kvinder, men en nylig undersøgelse har vist, at der ikke er nogen signifikant øget risiko med moderne strålebehandling sammenlignet med kemoterapi alene (23). Kemoterapi alene er derfor ikke standardbehandling ved de tidlige stadier af HL, men kan være en mulighed i situationer, hvor særlige forhold taler imod anvendelse af strålebehandling. Såfremt man overvejer at behandle med kemoterapi alene tilrådes konference med onkolog mhp. vurdering af risikoen ved strålebehandling, og det kan overvejes at tilbyde patienten en samtale med onkologen om risikoen ved en evt. strålebehandling.

Kemoterapi

Mht. kemoterapi er standardregimet til patienter i de tidlige stadier ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) (24). Én serie ABVD omfatter 2 enkeltbehandlinger, og svarer altså til 4 ugers behandling.

Ved utilstrækkelig effekt af ABVD (positiv PET-scanning efter 2 serier) kan det overvejes at skifte til BEACOPPesc x 2, baseret på resultaterne af EORTC's H10 studie (19).

Hos ældre og svækkede patienter, som ikke skønnes at kunne klare ABVD, er en mulighed CHOP (cyklofosamid, adriamycin, vincristin, prednisolon) (25), ChIVPP (klorambucil, vinblastin, procarbazin, prednisolon) (26) eller LOPP (klorambucil, vincristin, procarbazin, prednisolon) (27).

Strålebehandling

Mht. strålebehandlingsvolumen har EORTC indført Involved Node Radiotherapy (INRT), den mest konforme strålebehandling til CS I og II, hvilket medfører mindst mulig bestråling af de normale væv, og EORTC's kriterier anvendes derfor vedr. stråleteknik og – volumen (28,29).

Den meget konforme strålebehandling forudsætter optimal billeddiagnostik ved stadiendelingen før start på strålebehandling. Patienter med mulig CS I eller II Hodgkin lymfom bør stadienddeles med PET/CT-scanning foretaget i samme position, som vil blive anvendt til evt. senere strålebehandling, således at det er muligt at fusionere præ-kemoterapi PET/CT-billederne med post-kemoterapi CT-billederne til stråleplanlægning. For patienter med mediastinaltumor vil det endvidere være optimalt at præ-kemoterapi PET/CT-scanningen foretages åndedrætstilpasset i inspiration for at muliggøre optimal fusion med post-kemoterapi CT-scanning i inspiration til planlægning af åndedrætstilpasset strålebehandling, der muliggør reduktion af det medbestrålede hjerte- og lungevæv (30-32).

Såfremt præ-kemoterapi PET/CT-scanningen ikke er foretaget optimalt vil konsekvensen være større usikkerhed i planlægningen af strålebehandlingen og dermed større strålevolumina og større stråledoser til de normale væv. Behandlingen foretages så konform som det er muligt i henhold til International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) principper for Involved Site Radiotherapy (ISRT). Detaljerede anvisninger vedr. planlægning (inkl. billeddannelse) og udførelse af strålebehandling findes i referencelisten (33,34).

Protonbestråling giver i teorien mulighed for yderligere at nedbringe stråledosis til de normale væv, sammenlignet med fotonbestråling, og teknikken anvendes flere steder i USA (35-37). Der er imidlertid en række radiobiologiske og tekniske udfordringer ved den praktiske anvendelse af protonstråling, som gør det tvivlsomt om der opnås nogen forbedring i sammenligning med optimal fotonteknik. Det drejer sig bl.a. om protonstrålings ekstreme følsomhed for bevægelse, manglende mulighed for åndedrætstilpasning (dette er dog ved at blive udviklet), større penumbra, stærkt stigende relativ biologisk effekt (RBE) ved enden af Bragg peak, samt endnu ikke fuldt udviklet dosisberegningsskema. International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) har nedsat en arbejdsgruppe, der vil komme med rekommandationer vedr. protonbestråling til behandling af lymfomer. Aktuelt må teknikken betragtes som

eksperimentel, og det tilrådes ikke at anvende teknikken til lymfomer uden for klinisk kontrollerede forsøg.

CS IA, IB og IIA, favourable

Patienter med CS IA, IB eller IIA, supradiafragmatisk sygdom, favourable efter German Hodgkin Study Group kriterier (dvs. uden risikofaktorer (stor mediastinaltumor, extranodal sygdom, SR > 50 hos ptt. uden B-symptomer og SR > 30 hos ptt. med B-symptomer, > 2 involverede regioner)) behandles med:

2 serier ABVD efterfulgt af INRT (eller ISRT) mod det primært involverede lymfomvolumen til 20 Gy. Evaluering af behandlingsrespons med PET/CT 2-3 måneder efter endt behandling.

Patienter med infradiafragmatisk sygdom regnes som favourable hvis de kun har involvering af 1 region, ingen intraabdominal involvering, ingen bulky tumor (> 10 cm), og SR < 50.

CS IA, IB og IIA, unfavourable

Patienter med CS IA, IB eller IIA, supradiafragmatisk sygdom, unfavourable efter German Hodgkin Study Group kriterier (dvs. med én eller flere risikofaktorer (stor mediastinaltumor, extranodal sygdom, SR > 50 hos ptt. uden B-symptomer og SR > 30 hos ptt. med B-symptomer, > 2 involverede områder)) behandles med:

4 serier ABVD efterfulgt af INRT (eller ISRT) mod det primært involverede lymfomvolumen til 30 Gy. Evaluering af behandlingsrespons med PET/CT efter 2 serier ABVD og 2-3 måneder efter endt behandling.

Patienter med infradiafragmatisk sygdom regnes som unfavourable hvis de har > 1 involveret region, intraabdominal sygdom, bulky tumor eller SR ≥ 50.

Hvis PET-scanning efter 2 serier ABVD er positiv skal det overvejes at skifte til BEACOPPesc x 2 efterfulgt af strålebehandling, hvis alder og almentilstand tillader det, iht. resultaterne af EORTC's H10 protokol (19).

CS IIB

Der er ingen bred international enighed om behandlingen af patienter med stadium IIB sygdom. Disse patienter har en prognose, som ikke afviger meget fra CS III, og tilstedeværelsen af B-symptomer giver begrundet mistanke om udbredt sygdom. Disse

patienter henregnes til forskellige risikogrupper i de forskellige kooperative grupper. I EORTC's Lymfomgruppe har disse patienter altid været behandlet som andre patienter med st. II sygdom med godt resultat.

Patienterne kan behandles med fuld kemoterapi (6 serier ABVD) og strålebehandling mod PET+ restlymfom, dvs. som patienter med avanceret sygdom (se nedenfor). Eller de kan behandles med fuld kemoterapi (4-6 serier ABVD) efterfulgt af INRT (eller ISRT) som andre patienter med stadium II sygdom.

Den nyligt publicerede undersøgelse baseret på over 20.000 patienter med Hodgkin lymfom i tidligt stadium viste at også patienter med stadium IIB sygdom havde bedre overlevelse hvis de fik strålebehandling (14). Nogle patienter har fra starten så stor tumorbyrde intrathoracalt at det ikke er muligt at omfatte den primære udbredning med et rimeligt strålefelt. I så fald må strålevolumen modificeres, evt. reduceres til restlymfom efter kemoterapi.

Hvis PET-scanning efter 2 serier ABVD er positiv skal det overvejes at skifte til BEACOPPesc x 2 efterfulgt af strålebehandling, hvis alder og almentilstand tillader det, iht. resultaterne af EORTC's H10 protokol (19).

CS III og IV

Patienter med avanceret sygdom, stadium III og IV, behandles primært med kemoterapi. Strålebehandling gives kun hvor der efter endt kemoterapi er mistanke om aktiv restsygdom. Med ABVD regimet opnås en lang progressionsfri overlevelse på ca. 65 %. Det mere intensive BEACOPPesc regime (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclofosamid, vincristin, procarbazin og prednison) giver forbedret sygdomsfri overlevelse på over 80 % i de randomiserede undersøgelser, men der er ikke nogen signifikant forskel i den samlede overlevelse, muligvis pga. den endnu ret korte observationstid (38). Der er ikke international enighed om, hvorvidt ABVD eller BEACOPPesc er standardbehandling for avanceret Hodgkin lymfom. Overlevelseshastighederne efter ABVD er ikke tilfredsstillende i lyset af det mere effektive alternativ, men på den anden side vil en stor del af patienterne blive udsat for potentielt skadelig overbehandling, hvis BEACOPPesc gives som standardbehandling til alle. Valget af behandlingsstrategi, ABVD versus BEACOPPesc, må afgøres af den behandlingsansvarlige læge i samarbejde med patienten. Afgørende for at kunne tåle BEACOPPesc er god PS, alder (forsigtighed ved pt. > 40 år) og ingen/begrænset comorbiditet. Uafhængigt af om der vælges ABVD eller BEACOPPesc som behandlingsstrategi er PET/CT-scanning efter 2 behandlingsserier (PET-2) afgørende for den samlede behandlingplan.

Hvis BEACOPPesc vælges som behandlingsstrategi, er PET/CT-scanning efter 2 behandlingsserier vigtig at gennemføre, da patienter, som er PET-negative, kun skal

behandles med yderligere 2 serier BEACOPPesc (dvs. i alt 4 serier). PET-positive patienter behandles med yderligere 4 serier (dvs. i alt 6 serier) (39). Prisen for de bedre helbredelsesrater ved BEACOPPesc er en betydeligt højere forekomst af alvorlige akutte og sene behandlingsrelaterede komplikationer, herunder livstruende infektioner, infertilitet og sekundær leukæmi og myelodysplastisk syndrom (40). Denne forskel i effekt er uafhængig af IPS. Hos patienter, som kan nøjes med 4 serier BEACOPPesc (dvs. patienter som er PET-2-negative) ser både akut toksicitet og forekomsten af sekundære maligne sygdomme ud til at være mindre (39)

Hvis ABVD vælges som behandlingsstrategi: Baseret på RATHL, GITIL0607 & SWOG0816 studierne kan resultatet af PET-2 anvendes til at planlægge det resterende behandlingsforløb: Hvis PET-2 er negativ fortsættes med yderligere 4 serier AVD (41-43). Baseret på RATHL studiet kan bleomycin udelades hos de PET-2 negative (44). Hvis PET-2 er positiv skiftes til 4 serier BEACOPPesc, såfremt alder og almentilstand tillader det. Evalueres med PET/CT-scanning efter 3 serier BEACOPPesc. Hvis der er god regression, men enkelte PET-positive restlymfomer, gives strålebehandling mod disse. Hvis der er insufficient response skiftes til salvage behandling. Der gives ikke strålebehandling med mindre patienten er PET positiv efter kemoterapi.

ABVD eller BEACOPPesc regime. Interim PET efter 2 behandlingserier (PET-2) er afgørende for den efterfølgende behandlingsstrategi.

Hvis PET-2 efter ABVD er negativ (Deauville score 0-3) fortsættes med yderligere 4 serier AVD (dvs. uden bleomycin). Hvis PET-2 efter ABVD er positiv (Deauville score 4 eller 5) fortsættes med yderligere 4 serier BEACOPPesc.

Hvis PET2 efter BEACOPPesc er negativ (Deauville score 0-3) fortsættes med yderligere 2 serier BEACOPPesc (i alt 4 serier). Hvis PET-2 er positiv (Deauville score 4 eller 5) fortsættes med yderligere 4 serier BEACOPPesc (i alt 6 serier).

Hos ældre med komorbiditet tilrådes forsigtighed. Ved brug af ABVD er der observeret en ganske betydelig risiko for bivirkninger inkl. bleomycin-induceret lungefibrose (45). Således kan ABVD i reduceret dosis eller AVD overvejes. Enkelte patienter kan med fordel behandling med CHOP-baseret kemoterapi. Der anbefales stråleterapi til 30-36 Gy mod eventuelt PET-positivt restlymfom efter endt behandling (46,34). Hvis der er givet BEACOPPesc gives kun strålebehandling mod PET-positive foci over 2,5 cm, baseret på GHSG HD15 (47).

Lymphocyte predominant Hodgkin lymfom

Denne undertype af Hodgkin lymfom forekommer langt hyppigst lokaliseret, og den har et indolent forløb, evt. recidiver kommer ofte sent. I de relativt sjældne tilfælde med avanceret sygdom er forløbet ikke væsensforskelligt fra klassisk Hodgkin lymfom (38).

CS I og II (naboregioner)

Patienter med lokaliseret sygdom, dvs. involvering af 1 region eller flere naboregioner (således at sygdommen kan omfattes af et strålefelt) behandles med:

Involved Site strålebehandling (ISRT) (omfatter nærliggende lymfeknuder med god margen, dvs. mere omfattende end ved klassisk Hodgkin lymfom, hvor der også gives kemoterapi) til 30 Gy (34). Evaluering af behandlingsrespons med PET/CT ca. 2 måneder efter endt strålebehandling.

CS II (ikke naboregioner) og avanceret sygdom

Disse patienter behandles som klassisk Hodgkin lymfom. Da LP Hodgkin lymfom er CD 20 positivt giver Rituximab høje responsrater (> 90 %), men som enkeltstof giver det ikke varig remission. Rituximabs rolle i behandlingen af LP Hodgkin lymfom vil næppe blive dokumenteret med randomiserede undersøgelser pga. sygdommens sjældenhed, men mange tillægger Rituximab til kemoterapien, f. eks. ved hver anden behandling med ABVD. Hvis ABVD er relativt kontraindiceret kan overvejes R-CHOP (48).

Vurdering af PET-respons

Denne vurdering foretages under anvendelse af de såkaldte Deauville-kriterier (49,50):

1. No uptake.
2. Uptake \leq mediastinum.
3. Uptake > mediastinum but \leq liver.
4. Uptake moderately increased compared to the liver at any site.
5. Uptake markedly increased compared to the liver at any site or/and new sites of disease.

Hvor grænsen lægges mellem positive og negative afhænger formålet med evalueringen. Er det vigtigste at undgå falsk negative lægges grænsen mellem 2 og 3, er det derimod vigtigst at undgå falsk positive lægges grænsen mellem 3 og 4.

Bleomycininduceret lungetoksicitet

Bleomycininduceret pneumonitis ses hos ca. 10 % af patienter behandlet med stoffet. Risikoen stiger med den kumulative dosis og med alderen og nedsat nyrefunktion, og øges hos patienter, der tidligere er bestrålet mod mediastinum. Patienter, der er behandlet med bleomycin må ikke behandles med hyperbar oxygen det første halve år efter bleomycinbehandlingen.

Hos patienter, der udvikler bleomycininduceret lungetoksicitet, seponeres bleomycin og der behandles med prednison, initialt 100-150 mg dgl. med nedtrapning så hurtigt som muligt.

Der er rejst mistanke om at risikoen øges hos patienter, der behandles med granulocytstimulerende faktorer. Det frarådes derfor at anvende G-CSF hos patienter i behandling med bleomycinholdige regimer. Det ser ud til at man kan behandle patienter med ABVD uden G-CSF og uden hensyn til antallet af neutrofile granulocytter (51). Evt. kan gives profylaktisk Bactrim hvis leukocytallet er lavt på behandlingsdagen.

Strålepneumonit

Strålepneumonit ses hos under 5 % af patienter, der får strålebehandling for HL, hvor lungerne delvis medbestråles. Pneumonitten debuterer 1 – 6 måneder efter strålebehandlingen, og viser sig som tør hoste, åndenød, subfebrilia og pleurale smerter. På rtg. af thorax ses infiltration eller ”ground glass” områder, der typisk vil svare til strålefelterne. Imidlertid får man med moderne strålebehandling ikke så klart afgrænsede strålefelter som tidligere, og derfor kan udbredningen af infiltraterne være mindre forudsigelig. Behandlingen er steroid, der startes med prednison 75 mg dgl., som opretholdes til symptomerne er væsentligt reduceret, herefter trappes langsomt ud. Steroidbehandling vil som minimum vare 4-6 uger.

Med moderne dosisplanlægning er det oftest muligt at mindske risikoen for strålepneumonit betydeligt. Der er publiceret data for, hvilke kriterier for lungedoser, der kan anvendes ved stråleplanlægningen (52).

Osteoporose efter steroidbehandling

Hodgkinpatienter vil ikke normalt få kontinuert binyrebarkhormon gennem længere tid. Der er ikke dokumenteret en øget risiko for osteoporose efter kortvarig (< 3 måneder) og intermitterende steroidbehandling. Der har imidlertid været megen opmærksomhed på osteoporoserisikoen efter steroidbehandling. Det kan næppe skade at patienterne indtager calcium og D-vitaminskud, om end det ikke er dokumenteret at have effekt på risikoen for osteoporose i denne situation.

Recidiv efter 1. remission

Recidiv efter primær strålebehandling alene

I dag er det sjældent at patienter behandles primært med strålebehandling alene bortset fra patienter med LP Hodgkin lymfom. Det vil derfor være få patienter, som præsenterer sig med recidiv efter strålebehandling alene. For disse få patienter gælder at behandling med standard kemoterapi giver varig remission i 60-80 % (53-56). Såfremt recidivet sidder uden for tidligere bestrålet område (hvilket er langt det hyppigste) kombineres behandlingen med strålebehandling, såfremt sygdomsudbredningen gør det rimeligt. Behandlingsstrategien vil generelt være at give den behandling, som man ville give primært til klassisk Hodgkin lymfom med samme sygdomsudbredning.

Behandling som til primært klassisk Hodgkin lymfom med samme sygdomsudbredning.

Recidiv eller behandlingsrefraktær sygdom efter primær kemoterapi +/- strålebehandling

Patienter, der recidiverer eller er primært refraktære efter primær behandling med kemoterapi, hvad enten det drejede sig om tidlig eller avanceret sygdom, har en dårlig prognose med konventionel kemoterapi, (24,57-62). Negative prognostiske faktorer er primær refraktær sygdom, tidligt recidiv (< 12 mdr. efter primær behandling), avanceret sygdom og lav hæmoglobin (< 6,4 mmol/l) på recidivtidspunktet, hvor 5 års overlevelsen variere fra 25 – 85 % afhængig af antallet af risikofaktorer (63-67).

Behandling af yngre patienter (< 65-70 år) uden væsentlig co-morbiditet

Behandlingsvalget hos disse patienter er kombinations kemoterapi x 2-4 efterfulgt af højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation (HDT) evt. kombineret med stråleterapi. Der foreligger ikke randomiserede studier som har afgjort hvilket kombinations kemoterapi regime som er bedst ved recidiv af Hodgkin lymfom. Forskellige regimer har ligeværdige remissionsrater (68-76). Traditionelt anvendes ofte ICE, DHAP, GVP, GVD, IGEV, ASHAP, IEP-ABVD, DEXA-BEAM eller mini-BEAM. For de to sidstnævnte bør stamcellehøst forud for recidivbehandling gennemføres, idet melphalan er stamcelletoksisk og kan vanskeliggøre en senere høst. Chansen for høst øges med tillæg af plerixafor (77).

For patienter der er primært behandlingsrefraktære over for kemoterapi gælder dog, at man bør overveje hvorvidt der kan tilbydes kurativt intenderet strålebehandling i stedet

for HDT, hvilket kan være en mulighed ved lokaliseret sygdom (78). Ved udbredt sygdom gennemføres HDT, idet der kan opnås en progressionsfri 5-års overlevelse på 15-32 % og samlet overlevelse på 26 - 36 % (63,66,67). Da der er en betydelig risiko for relaps efter HDT, kan efterfølgende mini-KMT overvejes hos egnede patienter.

For patienter med relaps efter 1. linje behandling er HDT standard behandling uafhængig af stadie ved recidiv, da patienter med kemoterapifølsomt relaps forventeligt kan opnå en progressionsfri overlevelse efter 5 år på ca. 60 %, dog kraftigt afhængig af tilstedeværelse af risikofaktorer som beskrevet ovenfor. Konsolidering efter HDT med Adcetris (se afsnit nedenfor) bør overvejes efter individuel bedømmelse.

Ved bulk og/eller PET positiv restsygdom gives traditionelt stråleterapi 2-3 måneder efter HDT (78,79). Man kan dog overveje at give strålebehandlingen inden HDT (men efter kombinations kemoterapi) ved bulk mhp. at undgå bestråling af transplanterede marv, hvilket er gjort i større studie (78,80) med gode resultater.

Konsolidering efter HDT

Patienter med klassisk (CD30+) HL med høj risiko for relaps eller progression efter HDT kan tilbydes konsolidering med op til 16 serier Adcetris (brentuximab vedotin). Denne rekommandation baseres på et dobbelt-blindet, kontrolleret studie (AETHERA) hvor pt. med en eller flere risikofaktorer (Primær refraktær HL, relaps < 12 mdr. efter endt 1. linie behandling, eller ekstranodal sygdom på relapstidspunktet) blev randomiseret til enten 16 serier Adcetris eller placebo. Man fandt en markant forbedring af PFS (HR 0,57) for den halvdel af patienterne der modtog Adcetris (81). Nyligt opdaterede resultater viser at denne effekt er varig, således er forskellen i PFS (18-20 % -point) til stede og stabil både 2 og 3 år efter sidste patient i studiet blev randomiseret (82). Klinisk relevante subgruppeanalyser viste at den største effekt af konsolideringen findes hos patienter med mindre end CR (dvs. PR eller SD) efter induktionsbehandlingen, patienter med PET-positiv sygdom efter induktionsbehandlingen, hos patienter med ekstranodal sygdom, og hos patienter med to eller flere af flg. risikofaktorer:

- Relaps < 12 måneder eller primært refraktær sygdom
- PR eller SD efter induktionskemoterapi (dvs. fravær af CR)
- Extranodal sygdom på relapstidspunktet
- B-symptomer på relapstidspunktet
- To eller flere tidligere relapsbehandlinger.

Omvendt er effekten mindre hos patienter der efter induktionsbehandling er i CR (PET-negativ) og ikke har ekstranodal sygdom eller øvrige risikofaktorer.

16 serier Adcetris (48 uger) anbefales til konsolidering af klassisk HL patienter med høj risiko for relaps eller progression efter HDT

Allogen transplantation ved recidiv efter HDT

Knoglemarvstransplantation med allogen donor er en mulighed, hvis det er muligt at bringe patienten i fornyet remission, hvor de mest effektive muligheder ser ud til at være Adcetris eller PD1 inhibitor.

Standard allo-transplantation

På grund af meget høj terapi relateret mortalitet (TRM) (48-61 %) er der ikke indikation for standard allo-transplantation ved HL (83-85).

Mini-transplantation

Ved HL er TRM dag 100: 4-15 %, efter 2-3 år: 15-33 %, 3-4 års overlevelsen på 32-64 % og progressionsfri overlevelse (PFS) 22-39 % (85-90). Kemoterapifølsomhed og opnåelse af CR forud for transplantationen er forbundet med bedre overlevelse (89,91).

Risikofaktorer for dårligere overlevelse og PFS i en stor retrospektiv EBMT opgørelse af 285 patienter behandlet med mini-transplantation, var kemoterapirefraktær sygdom, dårlig performance status og mandlig recipient/kvindelig donor, således var 3-års overlevelsen 56 % hvis ingen af risikofaktorerne var til stede mod 25 % ved tilstedeværelse af 1-2 risikofaktorer (92). Patienter der havde fået deres relaps indenfor 6 mdr. efter HDT havde en yderst dårlig overlevelse.

Et stort problem er HL relapsrisikoen efter mini-transplantation, som var 44-63 % efter 3-5 år. Ved relaps efter mini-transplantation er donor leukocyt infusion (DLI) en mulighed, hvor der er beskrevet klinisk respons hos ca. 40 % og CR/PR hos 29-32 %, ca. 25 % havde varigt respons. DLI kan således overvejes såfremt der ikke er behandlingskrævende GvH og grundsygdommen forinden kan bringes i en stabil fase (87,91,92).

For patienter med lokaliseret recidiv uden for tidligere strålefelter, kan radioterapi inducere varige remissioner, og dette bør overvejes (93).

Behandling af ældre patienter (>65-70) og patienter med væsentlig co-morbiditet, som ikke vurderes at være kandidater til HDT

For biologisk ældre patienter med god performance og lav co-morbiditet er standard recidivbehandlingen mono- eller kombinationskemoterapi x 4-6 og evt. stråleterapi mod bulk. Ved sene recidiver > 2 år kan 1. linjeterapi evt. gentages, men den kumulative anthracyklindosis vil ofte forhindre fuldlødig terapi. Mulighederne for kemoterapi er gennemgået i detaljer i efterfølgende afsnit.

Såfremt sygdommen sidder lokaliseret ved recidiv skal kurativ strålebehandling tilbydes evt. forudgået af fornyet kemoterapi (78).

For biologisk ældre patienter med god performance og lav co-morbiditet er standard recidivbehandling kombinationskemoterapi x 4-6 og evt. stråleterapi mod bulk.

Hos yngre patienter (< 70 år) kan man overveje allogen transplantation (94), specielt for patienter med avanceret sygdom og IPS > 3. For patienter ≤ 20 år anvendes standard allogen transplantation, for patienter > 20 år anvendes minitransplantation. Såfremt sygdommen sidder lokaliseret skal kurativ strålebehandling tilbydes (78).

Induktionsbehandling ved recidiv efter HDT eller hos ptt., der ikke er kandidater til HDT

Adcetris (Brentuximab Vedotin)

Adcetris (op til 16 serier) anbefales til patienter med klassisk HL og relaps eller progression efter HDT, samt til patienter der ikke er kandidater til HDT eller flerstof kemoterapi og som oplever relaps eller progression efter ≥ 2 tidligere behandlingslinier. Denne rekommandation baseres på et fase II studie som viste en responsrate på 75 %, heraf komplet respons hos 35 %. Median PFS var 9,3 mdr. og median OS 40,5 mdr. Ved follow-up 5 år efter sidste behandling var median PFS ikke nået for de 35 % af patienterne der opnåede CR. (95-97).

Adcetris anbefales til behandling af recidiverende eller refraktær sygdom efter HDT, eller til behandling af recidiverende/refraktær sygdom når HDT eller flerstofs kemoterapi ikke er en behandlingsmulighed.

Immun checkpoint inhibitorer (Nivolumab, Pembrolizumab)

Checkpoint inhibitorerne Nivolumab og Pembrolizumab har begge høj aktivitet ved behandling af HL. Et fase II studie (Checkmate-205) viste hos 80 patienter med relaps/progression, der alle tidligere havde fået HDT og Adcetris, responsrater på hhv. 73 % og 66 %, bedømt af hhv. investigatorer og central review panel (98). Efter median follow-up på 9 mdr. var 62 % af de responderende patienter fortsat uden tegn på progression. Fase Ib og fase II studier af Pembrolizumab har vist lignende responsrater, både hos patienter der tidligere er behandlet med HDT, Adcetris, eller begge dele (99,100). Fase II studiet (KEYNOTE-087) viste hos 210 patienter med relaps/refraktær sygdom en samlet responsrate på 69 % med 22 % i CR. Blandt 69 ptt. som tidligere var behandlet med HDT og Adcetris fandtes en samlet responsrate på 74 % med 22 % i CR,

og hos ptt. der var uegnede til HDT men havde fået Adcetris fandtes en samlet responsrate på 64 % med 25 % i CR.

På baggrund af resultaterne i Checkmate-205 har EMA godkendt og KRIS anbefalet Nivolumab til behandling af patienter med recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkin lymfom efter både HDT og behandling med Adcetris.

På baggrund af resultaterne i KEYNOTE-087 har EMA godkendt og KRIS anbefalet Pembrolizumab til behandling af ptt. med recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkin lymfom efter både HDT og behandling med Adcetris, samt til ptt. med recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkin lymfom, som ikke er egnede til HDT og som har fået Adcetris.

Nivolumab/Opdivo anbefales til behandling af recidiverende eller refraktær sygdom efter HDT og efter behandling med Adcetris/Brentuximab Vedotin.

Pembrolizumab/Keytruda anbefales til behandling af recidiverende eller refraktær sygdom efter HDT og behandling med Adcetris/Brentuximab Vedotin, eller til ptt., der er uegnede til HDT og som har fået Adcetris/Brentuximab Vedotin.

Gemcitabinholdige regimer

Gemcitabin monoterapi efter to til flere tidligere regimer eller efter HDT har givet ORR på 39 % henholdsvis 22 % med kort responsvarighed (76). Toksiciteten var overvejende hæmatologisk.

Gemcitabin er anvendt i kombinationsregimer med cis-platin (GDP, GEM-P) med responsrater på 60-80 % (72,101,102).

Et Gemcitabin-Cisplatin holdigt regime som GDP eller GemOx kan benyttes ved 3. linie behandling af HL. Afhængig af kontraindikationer og/eller tidligere benyttede kemo-kombinationer kan IGEV, alternativt GDP benyttes.

Bendamustin som relapsbehandling efter tidl. HDT

Som 3. linie eller senere behandling er Bendamustin monoterapi beskrevet for foreløbig 14 patienter i et fase II studie (103). Alle var i relaps efter tidligere HDT og alle blev vurderet egnede til RIC-allogen knoglemarvs-transplantation. 12 af de 14 ptt. responderede (ORR = 75 %), heraf CR og PR hver ca. 38 % (hver 6/14 ptt.) og SD hos 1 patient. Kasuistisk er ét tilfælde beskrevet: tidligere tungt behandlet cHL, som via Bendamustin-behandling opnåede CR efter 4 behandlinger, men med fulminant relaps under 6. behandling (104).

Bendamustin monoterapi er et muligt alternativt behandlingsvalg som induktionsbehandling til RIC-allo hos yngre patienter med refraktært lymfom eller relaps efter kombinationskemoterapi, samt til ældre eller yngre uden mulighed for eller uegnede til RIC-allo som palliativ behandling.

Ved relaps eller refraktær sygdom efter 2. linie behandling med HDT m. stamcellestøtte er behandlingsvalget i øvrigt begrænset, og responsraterne beskedne. En række regimer foreligger, som er blevet undersøgt / traditionelt anvendt i induktionsøjemed forud for HDT, f. eks. ICE, DHAP, GVD, IGEV, ASHAP, IEP-ABVD, Dexamethason-BEAM eller mini-BEAM (se ovenfor). Almindeligvis vil kombinationerne med DHAP / DHAP-lignende eller ICE og BEAM være benyttet, når man når til 3. linie-behandling ved relaps efter HDT m. stamcellestøtte. Ved gentagen brug må man forvente begrænset respons og responsvarighed, hvorfor Gemcitabin-holdige regimer herved får sin plads.

Relaps / refraktært lymfom hos ældre og hos yngre, der ikke kan tilbydes RIC-allogen knoglemarvstransplantation

Behandlingsvalget må afhænge af prognostiske såvel som individuelle faktorer (almentilstand, organfunktioner). Derfor kan der ikke gives generelle anbefalinger.

Adcetris (Brentuximab Vedotin)

Adcetris anbefales til behandling af recidiverende eller refraktær sygdom efter mindst to tidligere behandling, når HDT eller flerstofs kemoterapi ikke er en behandlingsmulighed.

Checkpoint inhibitors (Nivolumab, Pembrolizumab)

Nivolumab/Opdivo og Pembrolizumab/Keytruda anbefales til behandling af recidiverende eller refraktær sygdom efter HDT og behandling med Adcetris/Brentuximab Vedotin.

Pembrolizumab/Keytruda anbefales til behandling af ptt., der er uegnede til HDT og som har fået Adcetris/Brentuximab Vedotin.

Gemcitabin monoterapi

Respons ved Gemcitabin-monoterapi ved relaps-HL, efter forudgående 2-4 behandlingsregimer, er ca. 20-40 % (9-14 % CR) både med og uden forudgående HDT m. stamcelle-støtte. Median responsvarighed ca. 6-7 mdr. Hvis ikke videre behandling iværksættes er flertallet døde efter 1 år (105). Dosis ved Gemcitabin monoterapi er oftest 1000–1250 mg/m² på dag 1, 8 og 15 i 4 ugers intervaller. Generelt begrænset toksicitet. Hyppigst ses neutropeni og trombocytopeni.

Bendamustin monoterapi

Bendamustin monoterapi er et muligt alternativt behandlingsvalg (106).

Adriamycin-holdigt regime

Et antracyclinholdigt regime, bl.a. ABVD, ABVD-lignende eller CHOP er en behandlingsmulighed i det omfang man ikke overstiger ca. 500-550 mg/m² kumuleret dosis.

Lomustin-Etoposid holdigt regime

I SNLG (Scotland-Newcastle Lymphoma Group)-regi har man i mange år anvendt et peroralt regime med Lomustine, Etoposide, Chlorambucil og Dexametason (oprindeligt Prednisolon) som 2. linie behandling til ældre \geq 60 år eller yngre, hvor andet behandlingstilbud ikke var muligt eller ønsket (107). Blandt 92 ptt. opnåede de ældre 58 % ORR (alle som 2. linie behandling) og de yngre 46 % (flere 3. og 4. linie behandling). PFS var 3-47 mdr. for de ældre. Toksiciteten var overvejende hæmatologisk og kunne håndteres ambulat.

Peroral Lomustine, Etoposid, Chlorambucil og Dexametason kan benyttes som 2. eller senere linie i palliativt øjemed hos ældre, såvel som yngre, hvor alder og/eller komorbiditet og almentilstanden kontraindiceret mere toksiske regimer.

Anden monoterapi

I det omfang et kemoterapeutikum ikke er blevet benyttet i kombination er der mulighed for et palliationsforsøg som monoterapi.

Vinorelbine monoterapi

Vinblastin monoterapi

Lomustine monoterapi

Radioterapi

Strålebehandling er en effektiv behandling til opnåelse af lokal kontrol af symptomgivende sygdom. Selv i den palliative situation vil patienter med Hodgkin lymfom ofte leve længere end patienter med non Hodgkin lymfom eller solide tumorer, og det vil derfor ofte være hensigtsmæssigt at give en moderat høj dosis (30 - 40 Gy) (34). Med moderne konforme strålebehandlingsteknikker er det oftest muligt at give strålebehandling også i tidligere bestrålet område (78).

For patienter med end-stage sygdom med en kort forventet overlevelse og dårlig performance status kan symptomlindring opnås med vanlige pallierende regimer som f. eks. 30 Gy i 10 fraktioner eller 20 Gy i 5 fraktioner (78).

Kontrol og follow-up

Det er almindelig praksis at følge patienterne i et vist antal år efter endt behandling, med regelmæssige ambulante kontrolbesøg og hertil hørende rutineundersøgelser, herunder kontrolscanninger. Formålet med denne praksis er primært en tidlig opsporing af recidiver. Kontrolundersøgelserne tjener også til opsporing af sekundære tumorer og monitorering af andre senbivirkninger til kemo- og radioterapi, som dog for størstedelen først viser sig mere end 10 år efter afsluttet behandling. Endelig er det muligt, at patienterne opnår en tryghed, som de kunne mangle uden disse kontrolbesøg.

Lugano rekommandationerne anbefaler kontroller hver tredje måned de første to år, hver sjette måned i de næste tre år, og herefter årligt (4). Disse rekommandationer har været almindeligt anvendt uden at der foreligger nogen evidens for effekten. Der er heller ikke noget videnskabeligt belæg for at foretage rutinescanninger efter endt behandling (4,108-111). Recidiver findes oftest ved undersøgelser, der er affødt af at patienten har fået symptomer (110). Ved rutinekontroller er det først og fremmest anamnesen og den objektive undersøgelse, der påviser recidiver (111), og de få recidiver, der findes ved rutinemæssig billeddiagnostik har ikke en bedre prognose end recidiver fundet ved anamnese og objektiv undersøgelse. Konklusionen er at det først og fremmest er vigtigt at informere patienterne om de symptomer, som skal få dem til at henvende sig.

Internationale rekommandationerne vedr. rutinemæssig kontrol, f. eks. fra National Comprehensive Cancer Network (www.nccn.org), har da også reduceret væsentligt i de tilrådede kontroller efter endt behandling.

En række studier har undersøgt værdien af PET/CT til follow-up (5,112-115). Mens den negative prædiktive værdi af PET/CT synes at være meget høj, ses et stort antal falsk positive resultater ved rutineundersøgelser. Endvidere kræver det et meget højt antal (50-100) PET/CT undersøgelser at identificere et recidiv tidligere, end man ville have gjort med CT og klinisk undersøgelse alene. På den baggrund kan det ikke anbefales at anvende PET/CT til rutine follow-up. Til gengæld synes PET/CT at være den bedste metode til at efterforske et mistænkt recidiv på baggrund af symptomer, kliniske fund, anden billeddiagnostik eller paraklinik (116).

Således anbefales, i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens opfølgingsprogram for lymfeknudekræft:

Der er ingen indikation for rutinemæssige scanninger

For patienter i de tidlige stadier med lille risiko for recidiv: Første år efter endt behandling: Klinisk kontrol med relevante blodprøver hver 4. måned, herefter hver 6. måned i 2 år. I alt 3 års opfølgning.

For patienter med udbredt sygdom og særlig høj risiko for recidiv: Klinisk kontrol med relevante blodprøver hver 4. måned i 2 år, Tredje, fjerde og femte år: Klinisk kontrol med relevante blodprøver hver 6. måned.

Ældre patienter kan afsluttes efter fem års kontrol. Af hensyn til risikoen for behandlingsrelaterede senkomplikationer og evt. senere rådgivning om profylaktiske tiltag (f. eks. mammografiscreening, screening og rådgivning om cardiovasculære sygdomme) har yngre patienter behov for en livslang indsats i form af forebyggelse, diagnostik og behandling af senfølger, når/ hvis de opstår, samt information om eventuelle nye forskningsresultater vedrørende senfølger. Denne indsats ville bedst kunne varetages af specialiserede senfølgeklinikker, som nu oprettes mange steder i udlandet. I Danmark findes det kun for børn, men behovet er stort, specielt for unge og yngre voksne ('adolescents and young adults', såkaldte AYA). En etablering af såkaldte senfølgeklinikker for unge og yngre voksne vil kunne sikre den rette opfølgning med henblik på senfølger.

PET/CT vil ofte være indiceret i tilfælde af symptomer, kliniske fund eller anden billeddiagnostik, der giver begrundet mistanke om recidiv. Valget af undersøgelse afhænger dog af den konkrete problemstilling. Positive fund på PET/CT-scanning skal altid biopsiverificeres.

Patienter, der har fået strålebehandling mod nedre del af halsen tilrådes årlig kontrol af TSH og eltroxinsubstitution hvis TSH er klart forhøjet ved mindst 2 undersøgelser.

Kvinder, der inden 30-års alderen har fået strålebehandling som omfatter dele af mammae, tilrådes at starte regelmæssigt brystkræftsscreeningsprogram (efter skemaet for de almindelige screeningsundersøgelser) 10 år efter afsluttet behandling.

Patienter, der har fået bleomycin eller strålebehandling hvor dele af lungerne har været med i strålefeltet, tilrådes rygeophør.

Hos alle patienter tilrådes årlig blodtryksmåling og blodundersøgelse for lipider og sukker. Lungefunktionsundersøgelse og isotopkardiografi/ekkokardiografi anbefales ikke som led i rutine follow-up, men foretages ved mistanke om påvirket organfunktion.

Kvinder i den fertile alder tilrådes kontrol af FSH, LH, østrogen og progesteron mhp. tidlig menopause. Ved tidlig menopause tilrådes osteoporoseprofylakse gennem egen læge.

Det anbefales at hver enkelt patient ved afslutning af follow-up på den afdeling, hvor behandlingen har fundet sted, udstyres med et ark, hvor der angives hvilken behandling patienten har fået (kemoterapi-regime, antal serier, strålebehandling (områder, dosis)), samt angivelse af, hvilke råd patienten bør følge fremover.

Referenceliste

Reference List

1. Henry-Amar M, Aeppli DM, Anderson J, Ashley S, Bonichon F, Cox RS, Dahlberg SJ, DeBoer G, Dixon DO, Gobbi PG, Gregory W, Hasenclever D, Löffler M, Pompe Kirn V, Santarelli MT, Specht L, Swindell R, Vaughan Hudson B. Workshop statistical report. I: Somers R, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Carde P, eds. Treatment strategy in Hodgkin's disease. London: INSERM/John Libbey Eurotext, 1990: 169-425.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC, 2008.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-2390.
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-3068.
5. El-Galaly TC, D'Amore F, Mylam KJ, de Nully BP, Bogsted M, Bukh A, Specht L, Loft A, Iyer V, Hjorthaug K, Nielsen AL, Christiansen I, Madsen C, Johnsen HE, Hutchings M. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4508-4514.
6. Behringer K, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibl AD, Rosenbrock J, Halbsguth T, Eichenauer DA, Fuchs M, Reiners KS, Renno JH, van d, V, Kuehr M, von WM, Diehl V, Engert A, Borchmann P. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol* 2012; 23: 1818-1825.
7. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
8. Bradley AJ, Carrington BM, Lawrance JA, Ryder WD, Radford JA. Assessment and significance of mediastinal bulk in Hodgkin's disease: comparison between computed tomography and chest radiography. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2493-2498.

9. Kaplan HS, Rosenberg SA. The treatment of Hodgkin's disease. *Med Clin North Am* 1966; 50: 1591-1610.
10. Specht L, Hasenclever D. Prognostic factors. I: Engert A, Younes A, eds. *Hodgkin Lymphoma*. 2nd Ed. udg. Heidelberg: Springer, 2015: 131-155.
11. Specht L, Hasenclever D. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. I: Hoppe RT, Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Weiss LM, eds. *Hodgkin Lymphoma*. 2nd. udg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 157-174.
12. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-1514.
13. Herbst C, Rehan FA, Brillant C, Bohlius J, Skoetz N, Schulz H, Monsef I, Specht L, Engert A. Combined modality treatment improves tumour control and overall survival in patients with early stage Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2010; 95: 494-500.
14. Olszewski AJ, Shrestha R, Castillo JJ. Treatment Selection and Outcomes in Early-Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Analysis of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 2015; 33: 625-633.
15. Borchmann P, Federico M, Diehl V. Treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma. I: Engert A, Younes A, eds. *Hodgkin Lymphoma*. 2nd Ed. udg. Heidelberg: Springer, 2015: 235-250.
16. Hoppe R, Aleman B. Background and rationale for radiotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. I: Specht L, Yahalom J, eds. *Radiotherapy for Hodgkin Lymphoma*. Heidelberg: Springer, 2011: 21-29.
17. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, Ho A, Dorken B, Rank A, Grosu AL, Wiegel T, Karstens JH, Greil R, Willich N, Schmidberger H, Dohner H, Borchmann P, Muller-Hermelink HK, Muller RP, Engert A. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4199-4206.
18. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sokler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trumper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Kral Z, Fuchs M, Muller-Hermelink HK, Muller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640-652.

19. André, M., Girinsky, T., Federico, M., Reman, O., Fortpied, C., Gotti, M., Casasnovas, O., Brice, P., van der Maazen, R., Re, A., Edeline, V., Fermé, C., van Imhoff, G., Merli, F., Bouabdallah, R., Sebban, C., Specht, L., Stamatoullas, A., Delarue, R., Fiaccadori, V., Bellei, M., Raveloarivahy, T., Versari, A., Hutchings, M., Meignan, M., and Raemaekers, J., Early PET response adapted treatment in stage I-II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2017;
20. Picardi M, De Renzo A, Pane F, Nicolai E, Pacelli R, Salvatore M, Rotoli B. Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1721-1727.
21. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, Culligan D, Popova B, Smith P, McMillan A, Brownell A, Kruger A, Lister A, Hoskin P, O'Doherty M, Barrington S. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 1598-1607.
22. Sickinger MT, von Tresckow B, Kobe C, Borchmann P, Engert A, Skoetz N. PET-adapted omission of radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma- a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 101: 86-92.
23. Conway JL, Connors JM, Tyldesley S, Savage KJ, Campbell BA, Zheng YY, Hamm J, Pickles T. Secondary Breast Cancer Risk by Radiation Volume in Women With Hodgkin Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 35-41.
24. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, Green MR, Gottlieb A, Peterson BA. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327: 1478-1484.
25. Kolstad A, Nome O, Delabie J, Lauritzsen GF, Fossa A, Holte H. Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 570-576.
26. Selby P, Patel P, Milan S, Meldrum M, Mansi J, Mbidde E, Brada M, Perren T, Forgeson G, Gore M. ChlVPP combination chemotherapy for Hodgkin's disease: long-term results. *Br J Cancer* 1990; 62: 279-285.
27. Hancock BW, Vaughan HG, Vaughan HB, Haybittle JL, Bennett MH, MacLennan KA, Jelliffe AM. British National Lymphoma Investigation randomised study of MOPP (mustine, Oncovin, procarbazine, prednisolone) against LOPP (Leukeran substituted for mustine) in

advanced Hodgkin's disease--long term results. *Br J Cancer* 1991; 63: 579-582.

28. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, Meijnders P, Ghalibafian M, Meerwaldt J, Noordijk E. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006; 79: 270-277.
29. Maraldo MV, Aznar MC, Vogelius IR, Petersen PM, Specht L. Involved node radiation therapy: an effective alternative in early-stage Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 1057-1065.
30. Paumier A, Ghalibafian M, Beaudre A, Ferreira I, Pichenot C, Messai T, Lessard NA, Lefkopoulos D, Girinsky T. Involved-node radiotherapy and modern radiation treatment techniques in patients with Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 199-205.
31. Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, Beaudre A, Blanchard P, el NM, Azoury F, al HH, Lefkopoulos D, Girinsky T. Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1522-1527.
32. Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, Josipovic M, Klausen TL, Andersen FL, Specht L. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold. *Acta Oncol* 2015; 54: 60-66.
33. Girinsky T, Ghalibafian M, Specht L. Target definition for Hodgkin lymphoma: the involved node radiation field concept. I: Specht L, Yahalom J, eds. *Radiotherapy for Hodgkin lymphoma*. Heidelberg: Springer, 2011: 91-122.
34. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, Girinsky T, Hoppe RT, Mauch P, Mikhaeel NG, Ng A. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 854-862.
35. Hoppe B, Slopesma R, Specht L. Proton therapy for Hodgkin lymphoma. I: Specht L, Yahalom J, eds. *Radiotherapy for Hodgkin lymphoma*. Heidelberg: Springer, 2011: 197-203.
36. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Morris CG, Latif N, Dang NH, Lynch J, Li Z, Mendenhall NP. Consolidative involved-node proton therapy for Stage IA-IIIB mediastinal Hodgkin lymphoma: preliminary dosimetric outcomes from a Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 260-267.

37. Li J, Dabaja B, Reed V, Allen PK, Cai H, Amin MV, Garcia JA, Cox JD. Rationale for and preliminary results of proton beam therapy for mediastinal lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 167-174.
38. Bauer K, Skoetz N, Monsef I, Engert A, Brillant C. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD007941-
39. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, Zijlstra JM, Markova J, Meissner J, Feuring-Buske M, Huttmann A, Dierlamm J, Soekler M, Beck HJ, Willenbacher W, Ludwig WD, Pabst T, Topp MS, Hitz F, Bentz M, Keller UB, Kuhnhardt D, Ostermann H, Schmitz N, Hertenstein B, Aulitzky W, Maschmeyer G, Vieler T, Eich H, Baues C, Stein H, Fuchs M, Kuhnert G, Diehl V, Dietlein M, Engert A. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2017;
40. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, Koch P, Hanel M, Pfreundschuh M, Wilhelm M, Trumper L, Aulitzky WE, Bentz M, Rummel M, Sezer O, Muller-Hermelink HK, Hasenclever D, Loffler M. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4548-4554.
41. Gallamini, A., Rossi, A., Patti, C., Picardi, M., Di Raimondo, F., Cantonetti, M., Viviani, S., Bolis, S., Trentin, L., Gini, G., Zoli, V., Biggi, A., Chauvie, S., Rapezzi, D., Borra, A., Prosperini, G., Scarano, M., Tognoni, G., Parvis, G., Zanotti, R., Gavarotti, P., La Nasa, G., Avigdor, A., Gianni, A., and Rambaldi, A., Interim PET-adapted chemotherapy in advanced Hodgkin lymphoma (HL). Results of the second interim analysis of the Italian GITIL/FIL DH0607 trial. *Hematol Oncol* 2015; 33: 163-164.
42. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, D'Amore F, Enblad G, Franceschetto A, Fulham M, Luminari S, O'Doherty M, Patrick P, Roberts T, Sidra G, Stevens L, Smith P, Trotman J, Viney Z, Radford J, Barrington S. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374: 2419-2429.
43. Press OW, Li H, Schoder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, Rimsza LM, Bartlett NL, Evens AM, Mitra ES, LaCasce AS, Sweetenham JW, Barr PM, Fanale MA, Knopp MV, Noy A, Hsi ED, Cook JR, Lechowicz MJ, Gascoyne RD, Leonard JP, Kahl BS, Cheson BD, Fisher RI, Friedberg JW. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron

44. Trotman, J., Fossa, A., Federico, M., Stevens, L., Kirkwood, A., Clifton-Hadley, L., Patrick, P., Berkahn, L., D'Amore, F., Enblad, G., Luminari, S., Radford, J., Barrington, S. F., and Johnson, P., Response-adjusted therapy for advanced Hodgkin lymphoma (RATHL) trial: longer followup confirms efficacy of de-escalation after a negative interim PET scan. Hematol Oncol 2017; 35 (Suppl 2): 65-67.
45. Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, Mareschal S, Camus V, Rahal I, Franchi P, Lanic H, Tilly H. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. Br J Haematol 2015; 170: 179-184.
46. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, Klutmann S, Knapp WH, Zijlstra JM, Bockisch A, Weckesser M, Lorenz R, Schreckenberger M, Bares R, Eich HT, Mueller RP, Fuchs M, Borchmann P, Schicha H, Diehl V, Engert A. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood 2008; 112: 3989-3994.
47. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, Zijlstra J, Kral Z, Fuchs M, Hallek M, Kanz L, Dohner H, Dorken B, Engel N, Topp M, Klutmann S, Amthauer H, Bockisch A, Kluge R, Kratochwil C, Schober O, Greil R, Andreesen R, Kneba M, Pfreundschuh M, Stein H, Eich HT, Muller RP, Dietlein M, Borchmann P, Diehl V. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2012; 379: 1791-1799.
48. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, Medeiros LJ, Lai CM, Oki Y, Romaguera JE, Fayad LE, Hagemester FB, Samaniego F, Rodriguez MA, Neelapu SS, Lee HJ, Nastoupil L, Fowler NH, Turturro F, Westin JR, Wang ML, McLaughlin P, Pinnix CC, Milgrom SA, Dabaja B, Horowitz SB, Younes A. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood 2017; 130: 472-477.
49. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma. Leuk Lymphoma 2009; 1-4.
50. Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. Leuk Lymphoma 2010; 51: 2171-2180.

51. Minuk LA, Monkman K, Chin-Yee IH, Lazo-Langner A, Bhagirath V, Chin-Yee BH, Mangel JE. Treatment of Hodgkin lymphoma with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine without routine granulocyte-colony stimulating factor support does not increase the risk of febrile neutropenia: a prospective cohort study. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 57-63.
52. Pinnix CC, Smith GL, Milgrom S, Osborne EM, Reddy JP, Akhtari M, Reed V, Arzu I, Allen PK, Wogan CF, Fanale MA, Oki Y, Turturro F, Romaguera J, Fayad L, Fowler N, Westin J, Nastoupil L, Hagemeister FB, Rodriguez MA, Ahmed S, Nieto Y, Dabaja B. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 175-182.
53. Amini RM, Glimelius B, Gustavsson A, Ekman T, Erlanson M, Haapaniemi E, Enblad G. A population-based study of the outcome for patients with first relapse of Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2002; 68: 225-232.
54. Horwich A, Specht L, Ashley S. Survival analysis of patients with clinical stages I or II Hodgkin's disease who have relapsed after initial treatment with radiotherapy alone. *Eur J Cancer* 1997; 33: 848-853.
55. Ng AK, Li S, Neuberg D, Silver B, Stevenson MA, Fisher DC, Mauch PM. Comparison of MOPP versus ABVD as salvage therapy in patients who relapse after radiation therapy alone for Hodgkin's disease. *Annals of Oncology* 2004; 15: 270-275.
56. Specht L, Horwich A, Ashley S. Salvage of relapse of patients with Hodgkin's disease in clinical stages I or II who were staged with laparotomy and initially treated with radiotherapy alone. A report from the international database on Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 805-811.
57. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, Devizzi L, Balzarotti M, Soncini F, Zanini M, Valagussa P, Bonadonna G. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol* 1997; 15: 528-534.
58. Healey EA, Tarbell NJ, Kalish LA, Silver B, Rosenthal DS, Marcus K, Shulman LN, Coleman CN, Canellos G, Weinstein H, . Prognostic factors for patients with Hodgkin disease in first relapse. *Cancer* 1993; 71: 2613-2620.
59. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96: 1280-1286.

60. Josting A, Schmitz N. Insights into 25 years of clinical trials of the GHSG: Relapsed and refractory Hodgkin's disease. I: Diehl V, Josting A, eds. 25 years German Hodgkin Study Group. Munich: Urban & Vogel, 2004: 89-99.
61. Longo DL, Duffey PL, Young RC, Hubbard SM, Ihde DC, Glatstein E, Phares JC, Jaffe ES, Urba WJ, DeVita VT, Jr. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol* 1992; 10: 210-218.
62. von Tresckow B, Moskowitz CH. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. *Semin Hematol* 2016; 53: 180-185.
63. Constans M, Sureda A, Terol MJ, Arranz R, Caballero MD, Iriondo A, Jarque I, Carreras E, Moraleda JM, Carrera D, Leon A, Lopez A, Albo C, Diaz-Mediavilla J, Fernandez-Abellan P, Garcia-Ruiz JC, Hernandez-Navarro F, Mataix R, Petit J, Pascual MJ, Rifon J, Garcia-Conde J, Fernandez-Ranada JM, Mateos MV, Sierra J, Conde E. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. *Ann Oncol* 2003; 14: 745-751.
64. Josting A, Engert A, Diehl V, Canellos GP. Prognostic factors and treatment outcome in patients with primary progressive and relapsed Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 1: 112-116.
65. Josting A, Muller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Dohner H, Aurer I, Smardova L, Fischer T, Niederwieser D, Schafer-Eckart K, Schmitz N, Sureda A, Glossmann J, Diehl V, DeJong D, Hansmann ML, Raemaekers J, Engert A. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5074-5080.
66. Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ, Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ, Gajewski JL, Gale RP, Keating A, Klein JP, Miller CB, Phillips GL, Reece DE, Sobocinski KA, van BK, Horowitz MM. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 1999; 17: 534-545.
67. Sweetenham JW, Carella AM, Taghipour G, Cunningham D, Marcus R, Della VA, Linch DC, Schmitz N, Goldstone AH. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lymphoma Working Party. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3101-3109.

68. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van BK, Zelenetz AD, Cheson BD, Canellos GP. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007; 18: 1071-1079.
69. Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141: 3-13.
70. Josting A, Katay I, Rueffer U, Winter S, Tesch H, Engert A, Diehl V, Wickramanayake PD. Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dex-BEAM). *Ann Oncol* 1998; 9: 289-295.
71. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, Dorken B, Hossfeld DK, Diehl V, Engert A. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13: 1628-1635.
72. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, Tsang R, Keating A, Crump M. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006; 106: 353-360.
73. Martin A, Fernandez-Jimenez MC, Caballero MD, Canales MA, Perez-Simon JA, Garcia de BJ, Vazquez L, Hernandez-Navarro F, San Miguel JF. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2001; 113: 161-171.
74. Moskowitz C. Risk-adapted therapy for relapsed and refractory lymphoma using ICE chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49 Suppl 1: S9-12.
75. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, Louie D, Gonzales M, Walits J, Coady-Lyons N, Qin J, Frank R, Bertino JR, Goy A, Noy A, O'Brien JP, Straus D, Portlock CS, Yahalom J. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001; 97: 616-623.
76. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, Gonzalez M, Zelenetz AD, Yahalom J. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004; 124: 645-652.

77. Gertz MA. Current status of stem cell mobilization. *Br J Haematol* 2010; 150: 647-662.
78. Constine LS, Yahalom J, Ng A, Hodgson D, Wirth A, Milgrom S, Mikhaeel G, Eich H, Illidge T, Ricardi U, Dieckmann K, Moskowitz C, Advani R, Mauch P, Specht L, Hoppe R. The role of radiation therapy in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; (in press):
79. Rancea M, Monsef I, von TB, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD009411-
80. Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, Zhang Z, Filippa D, Teruya-Feldstein J, Kewalramani T, Moskowitz AJ, Rice RD, Maragulia J, Vanak J, Trippett T, Hamlin P, Horowitz S, Noy A, O'Connor OA, Portlock C, Straus D, Nimer SD. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J Haematol* 2010; 148: 890-897.
81. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1853-1862.
82. Sweetenham, J., Walewski, J., Nademanee, A., Masszi, T., Agura, E., Holowiecki, J., Abidi, M. H., Chen, A. I., Stiff, P., Viviani, S., Carella, A., Osmanov, D., Bachanova, V., Sureda, A., Huebner, D., Larsen, E. K., Hunder, N. N., and Moskowitz, C. H., Updated efficacy and safety data form the AETHERA trial of consolidation with brentuximab vedotin after autologous stem cell transplant (ASCT) in Hodgkin lymphoma patients at high risk of relapse. *Blood* 2015; 126: 3172-
83. Akpek G, Ambinder RF, Piantadosi S, Abrams RA, Brodsky RA, Vogelsang GB, Zahurak ML, Fuller D, Miller CB, Noga SJ, Fuchs E, Flinn IW, O'Donnell P, Seifter EJ, Mann RB, Jones RJ. Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4314-4321.
84. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, Cordonnier C, Gluckman E, de WT, Santini G, Blaise D, Greinix H, Ferrant A, Cornelissen J, Schmitz N,

Goldstone AH. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 667-678.

85. Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, Hunter AE, Kanz L, Slavin S, Cornelissen JJ, Gramatzki M, Niederwieser D, Russell NH, Schmitz N. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26: 455-462.
86. Armand P, Kim HT, Ho VT, Cutler CS, Koreth J, Antin JH, LaCasce AS, Jacobsen ED, Fisher DC, Brown JR, Canellos GP, Freedman AS, Soiffer RJ, Alyea EP. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 418-425.
87. Devetten MP, Hari PN, Carreras J, Logan BR, van BK, Bredeson CN, Freytes CO, Gale RP, Gibson J, Giralto SA, Goldstein SC, Gupta V, Marks DI, Maziarz RT, Vose JM, Lazarus HM, Anderlini P. Unrelated donor reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 109-117.
88. Johansson JE, Remberger M, Lazarevic VL, Hallbook H, Wahlin A, Kimby E, Juliusson G, Omar H, Hagglund H. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation with reduced intensity conditioning for advanced stage Hodgkin's lymphoma in Sweden: high incidence of post transplant lymphoproliferative disorder. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 870-875.
89. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, Passweg J, Martino R, Valcarcel D, Besalduch J, Duarte R, Leon A, Pascual MJ, Garcia-Noblejas A, Lopez CL, Xicoy B, Sierra J, Schmitz N. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012; 97: 310-317.
90. Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, Cavet J, Hunter A, Parker A, Pettengell R, Milligan D, Morris EC, Goldstone AH, Linch DC, Mackinnon S. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following

autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 765-770.

91. Peggs KS, Anderlini P, Sureda A. Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 143: 468-480.
92. Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, Iriando A, Cook G, Pettitt A, Socie G, Bonifazi F, Bosi A, Michallet M, Liakopoulou E, Maertens J, Passweg J, Clarke F, Martino R, Schmitz N. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009; 94: 230-238.
93. Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M, Schober T, Boettcher HD, Schulz U, Muller RP, Diehl V, Engert A. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1522-1529.
94. Chen R, Palmer JM, Popplewell L, Shen J, Smith E, Delioukina M, Kogut N, Rosenthal J, Forman S, Nademanee A. Reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation can induce durable remission in heavily pretreated relapsed Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2011; 90: 803-808.
95. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 363: 1812-1821.
96. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Ramchandren R, Bartlett NL, Cheson BD, de VS, Forero-Torres A, Moskowitz CH, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Kennedy DA, Sievers EL, Chen R. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2183-2189.
97. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Huebner D, Fong A, Younes A. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128: 1562-1566.
98. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, Armand P, Fanale M, Ratanatharathorn V, Kuruvilla J, Cohen JB, Collins G, Savage KJ, Trneny M, Kato K, Farsaci B, Parker SM, Rodig S, Roemer MG, Ligon AH, Engert A. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1283-1294.

99. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, Snyder ES, Ricart AD, Balakumaran A, Rose S, Moskowitz CH. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3733-3739.
100. Chen, R. W., Zinzani, P. L., Fanale, M. A., Armand, P., Johnson, N., Ribrag, V., Radford, J. A., Tomita, A., Shipp, M. A., Wang, Y., Ricart, A. D., Balakumaran, A., and Moskowitz, C. H., Pembrolizumab for relapsed/refractory classical hodgkin lymphoma (R/R cHL): phase 2 KEYNOTE-087 study. *J Clin Oncol* 2016; 34:
101. Baetz T, Belch A, Couban S, Imrie K, Yau J, Myers R, Ding K, Paul N, Shepherd L, Iglesias J, Meyer R, Crump M. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 2003; 14: 1762-1767.
102. Ng M, Waters J, Cunningham D, Chau I, Horwich A, Hill M, Norman AR, Wotherspoon A, Catovsky D. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma. *Br J Cancer* 2005; 92: 1352-1357.
103. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Jr., Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, Noy A, Palomba ML, Portlock CS, Straus DJ, Graustein T, Zelenetz AD, Moskowitz CH. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 456-460.
104. D'Elia GM, De AF, Breccia M, Annechini G, Panfilio S, Danieli R, Cavaliere E, Pulsoni A. Efficacy of bendamustine as salvage treatment in an heavily pre-treated Hodgkin lymphoma. *Leuk Res* 2010; 34: e300-e301.
105. Oki Y, Younes A. Current role of gemcitabine in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 883-889.
106. Corazzelli G, Angrilli F, D'Arco A, Ferrara F, Musto P, Guarini A, Cox MC, Stelitano C, Storti S, Iannitto E, Falorio S, Califano C, Amore A, Arcamone M, De FR, Pinto A. Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2013; 160: 207-215.
107. Lennard AL, Carey PJ, Jackson GH, Proctor SJ. An effective oral combination in advanced relapsed Hodgkin's disease prednisolone, etoposide, chlorambucil and CCNU. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26: 301-305.

108. Dryver ET, Jernstrom H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *Br J Cancer* 2003; 89: 482-486.
109. Guadagnolo BA, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK. Cost-effectiveness analysis of computerized tomography in the routine follow-up of patients after primary treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4116-4122.
110. Radford JA, Eardley A, Woodman C, Crowther D. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. *BMJ* 1997; 314: 343-346.
111. Torrey MJ, Poen JC, Hoppe RT. Detection of relapse in early-stage Hodgkin's disease: role of routine follow-up studies. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1123-1130.
112. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, Fillet G. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003; 14: 123-130.
113. Lee AI, Zuckerman DS, Van den Abbeele AD, Aquino SL, Crowley D, Toomey C, LaCasce AS, Feng Y, Neuberg DS, Hochberg EP. Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis. *Cancer* 2010; 116: 3835-3842.
114. Petrausch U, Samaras P, Veit-Haibach P, Tschopp A, Soyka JD, Knuth A, Hany TF, Mischo A, Renner C, Schaefer NG. Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up? *Ann Oncol* 2010; 21: 1053-1057.
115. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, Marchi E, Fina M, Ambrosini V, Pellegrini C, Alinari L, Derenzini E, Montini G, Broccoli A, Bacci F, Pileri S, Baccarani M. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1781-1787.
116. Mocikova H, Obrtlíkova P, Vackova B, Trneny M. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Ann Oncol* 2010; 21: 1222-1227.

Appendix: Regimer til behandling af Hodgkin lymfom

1. linje behandling

ABVD (1 serie er 28 dage) op til 6 serier

Adriamycin (Doxorubicin), Bleomycine, Vinblastine, Dacarbazine

Doxorubicin 25 mg/m ²	IV	dag 1 og 15
Bleomycin 10.000 IE/m ²	IV	dag 1 og 15
Vinblastine* 6 mg/m ²	IV	dag 1 og 15
Dacarbazine 375 mg/m ²	IV	dag 1 og 15

*Enkelte centre anvender 10 mg som max. dosis.

Escalated BEACOPP (1 serie er 21 dage) op til 4 serier

Bleomycine, Etoposide, Adriamycin (Doxorubicin), Cyclophosphamide, Oncovin (Vincristine), Procarbazine, Prednisolone

Cyclophosphamide 1.250 mg/m ²	IV	dag 1
Doxorubicin 35 mg/m ²	IV	dag 1
Etoposide 200 mg/m ²	IV	dag 1,2 og 3
Procarbazine 100 mg/m ²	PO	dag 1,2,3,4,5,6 og 7
Prednisolone 40 mg/m ²	PO	dag 1-14
Vincristine 1.4 mg/m ² (max 2 mg pr dosis)	IV	dag 8
Bleomycine 10.000 IE/m ²	IV	dag 8

G-CSF dag 8

B-AVD; AVD-A (ECHELON-1, fase 3 data mgl.) (1 serie er 28 dage) op til 6 serier

B-AVD: Brentuximab vedotin, Adriamycin (Doxorubicin), Vinblastine, Dacarbazine

AVD-A: Adriamycin (Doxorubicin), Vinblastine, Dacarbazine, Adcetris (Brentuximab vedotin)

Doxorubicin (Adriamycin) 25 mg/m ²	IV	dag 1 og 15
Vinblastine (Velban) 6 mg/m ²	IV	dag 1 og 15
Dacarbazine (DTIC) 375 mg/m ²	IV	dag 1 og 15

Brentuximab vedotin (Adcetris) 1.2 mg/kg IV **dag 1 og 15 ca 1 time**
efter AVD infusionen er afsluttet

CHOP (1 serie er 21 dage)

Cyclophosphamide, Hydroxyrubicin (Adriamycin), Oncovin (Vincristine),
Prednisolone

Cyclophosphamide 750 mg/m ²	IV	dag 1
Doxorubicin 50 mg/m ²	IV	dag 1
Vincristine 1.4 mg/m ² (max 2 mg pr dosis)	IV	dag 1
Prednisolone 100 mg	PO	dag 1,2,3,4,5

AVD (1 serie er 28 dage) op til 6 serier

Adriamycin (Doxorubicin), Vinblastine, Dacarbazine

Doxorubicin (Adriamycin) 25 mg/m ²	IV	dag 1 og 15
Vinblastine (Velban) 6 mg/m ²	IV	dag 1 og 15
Dacarbazine (DTIC) 375 mg/m ²	IV	dag 1 og 15

2. linje behandling

DHAP (1 serie er 21 dage) op til 3 serier)

Dexamethasone, Højdosise-Ara-C (cytarabine), Platinol (Cisplatin)

Cisplatin* 100 mg/m ²	IV	dag 1
Dexamethasone 40 mg	PO	dag 1,2,3,4
<u>Cytarabine</u> 2 g/m ²	IV	dag 2 kl 09.00 og 21.00

*Crom-EDTA clearance
G-CSF dag 4 (3)

ICE (1 serie er 21 dage) op til 3 serier)

Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide)

Etoposide 100 mg/m ²	IV	dag 1,2,3
---------------------------------	----	------------------

Ifosfamide* 5 g/m² IV **dag 2** over 24 timer
Carboplatin* * AUC 5 IV **dag 2**

* +uromitexan

** Crom-EDTA clearance

5 x (GFR+25) mg maximum 800 mg/dosis

G-CSF dag 4 (3)

Andre

ESHAP

Etoposide, Solumedrol (Methylprednisolone) High-dose Ara-C
(Cytarabine), Platinol (Cisplatin)

Etoposide (Vepesid) 40 mg/m² IV **dag 1,2,3 og 4**
Solumedrol 250 to 500 mg IV **dag 1-5**
Cytarabine (Cytosar) 2000 mg/m² IV **day 5**
Cisplatin* (Platinol) 25 mg/m²/dag IV kontinuerlig **dag 1 to 4**

*total dosis pr serie: 100 mg/m²

G-CSF dag 4 (3)

GCD (1 serie er 3 uger) op til 4 serier

Gemcitabine, Carboplatin, Dexamethasone

Gemcitabine 1000 mg/m² IV **dag 1 og 8**
Carboplatin* AUC 5 IV **dag 1**
Dexamethasone 40 mg/day PO **dag 1,2,3,4**

* Crom-EDTA clearance

5 x (GFR+25) mg, maximum 800 mg/dosis

(G-CSF dag 8)

GVD (1 serie er 21 dage) op til 6 serier

Gemcitabine, Vinorelbine, liposomal Doxorubicin (Caelyx®)

Til transplationsnaive

Gemcitabine 1000 mg/m ²	IV	dag 1 og 8
Vinorelbine 20 mg/m ²	IV	dag 1 og 8
Caelyx 15 mg/m ²	IV	dag 1 and 8

(G-CSF dag 8)

IGEV (1 serie er 3 uger op til 4 serier)

Ifosfamide, **G**emcitabine, **V**inorelbine

Ifosfamide (Ifex) 2000 mg/m ²	IV	dag 1,2,3 og 4
Gemcitabine 800 mg/m ²	IV	dag 1 og 4
<u>Vinorelbine</u> 20 mg/m ²	IV	dag 1
<u>Prednisolone</u> 100 mg	PO	dag 1-14

Mini-BEAM # regime 1 (1 serie er 28 dage) 2-3 serier

BiCNU (Carmustine), **E**toposide, **A**ra-C (Cytarabine), **M**elphalan

<u>Carmustine (BiCNU)</u> 60 mg/m ²	IV	dag 1
<u>Etoposide (Vepesid)</u> 300 mg/m ²	IV	dag 1
<u>Cytarabine (Cytosar)</u> 800 mg/m ²	IV	day 1
<u>Melphalan (Alkeran)</u> 30 mg/m ²	IV	day 1

Mini-BEAM # regime 2 (1 serie er 28 dage) 4-6 serier

<u>Carmustine (BiCNU)</u> 60 mg/m ²	IV	dag 1
<u>Etoposide (Vepesid)</u> 75 mg/m ²	IV	dag 2-5
<u>Cytarabine (Cytosar)</u> 100 mg/m ²	IV	hv.12 time dag 2-5
<u>Melphalan (Alkeran)</u> 30 mg/m ²	IV	dag 6

3. linje behandling

Brentuximab vedotin (Adcetris) monoterapi hver 3. uge op til maximum 16 gange

+ konsolidering til højriskopatienter efter transplantation

Brentuximab vedotin (Adcetris)

eGFR \geq 30: 1.8 mg/kg IV dag 1

Dosisreduktion til 1.2 mg/kg and udskydelse af behandling op til 3 uger ved toxicitet

eGFR < 30: 1.2 mg/kg IV dag 1

Bendamustine monoterapi, (1 serie er 28 dage) op til 6 gange

Bendamustine 120 mg/m² IV dag 1 og 2

G-CSF evt. dag 7 eller 11 (mgl. data på specifik timing)

Bendamustine & Brentuximab vedotin (1 serie varer 21 dage) op til 6 serier

Bendamustine 90 mg/ m² IV dag 1 og 2

Brentuximab vedotin (Adcetris®) IV dag 1

GVD reduceret (1 serie er 21 dage) op til 6 serier

Gemcitabine, Vinorelbine, liposomal Doxorubicin (Caelyx®)

Til patienter som er blevet transplanterede

Gemcitabine 800 mg/m² IV dag 1 og 8

Vinorelbine 15 mg/m² IV dag 1 og 8

Caelyx 10 mg/m² IV dag 1 and 8

Gemcitabine monoterapi (1 serie er 28 dage)

Gemcitabine 1.250 (1000) mg/m² IV dag 1,8 og 15

Nivolumab (OPDIVO®) monoterapi hver 2. uge til sygdomsprogression eller til uacceptabel toxicitet

Nivolumab 3 mg/kg

IV dag 1

Pembrolizumab (Keytruda®) monoterapi hver 3. uge til sygdomsprogression eller til uacceptabel toxicitet op til 2 år

Pembrolizumab 200 mg

IV dag 1

Palliative regimer

CCVP (1 serie er 28 dage) op til 6 serier

Lomustine	80 mg/ (max 160 mg)	PO	dag 1
Etoposid	100 mg/m ²	PO	dag 1-5
Cyclofosamid	100 mg	PO	dag 1-10
Prednisolone	60 mg/m ²	PO	dag 1-14

CHLVPP (1 serie er 28 dage) op til 8 serier

<u>Chlorambucil (Leukeran)</u>	6 mg/m ² (maximum 10 mg/dag)	PO	dag 1-14
<u>Vinblastine (Velban)</u>	6 mg/m ² (maximum 10 mg/dosis)	IV	dag 1 og 8
<u>Procarbazine</u>	100 mg/m ² (maximum 150 mg/day)	PO	dag 1-14
<u>Prednisolone</u>	40 mg	PO	dag 1-14

PECC

Lomustine	80 mg/m ² (max 160 mg)	PO	dag 1
Etoposide	150 mg/m ²	PO	dag 1-3
Chlorambucil	15 mg/m ² (maximum 30 mg pr dag)	PO	dag 1-4
Dexametason	6 mg/m ²	PO	dag 1-5

Vinblastine monoteapi hver eller hver anden uge

Vinblastine (Velban) 4 to 6 mg/m² IV dag 1

Vinorelbine monoterapi ugentligt + 6 x efter CR eller til sygdomsprogression max 24 doser

Vinorelbine (Navelbine) 30 mg/m² IV dag 1

Lenalidomide (1 serie er 28 dage)

Lenalidomide 25 mg PO dagligt i 21 dage, 7 dages pause

Everolimus monoterapi til sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet

Everolimus 10 mg PO daglig x 1
