Hodgkin lymfom

Version 3.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
19. marts 2026 (DLG)
Administrativ godkendelse
24. marts 2026 (Retningslinjefunktionen i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut)

REVISION
Planlagt: 1. december 2027

INDEKSERING
Dansk Lymfomgruppe, Hodgkin, Lymfom, delforløb, intervention

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefaling 2	Det præciseres, at der kun er overbevisende evidens for (A), at BEACOPPesc. er dokumenteret standard behandling i denne kliniske situation.
Anbefaling 3	Det præciseres, at der kun er overbevisende evidens for (A), at BEACOPPesc. er dokumenterede standard behandling i denne kliniske situation.
Anbefaling 5	Det præciseres, at der kun er overbevisende evidens for at BEACOPPesc. behandlingsregimet er dokumenterede standard behandling i denne kliniske situation. Det anbefales at anvende BRECADD til behandling af avanceret Hodgkin lymfom hos patienter under 60 år og Nivolumab-AVD til behandling af avanceret Hodgkin lymfom hos patienter over 60 år. Disse behandlinger medfører begge bedre effekt og mindre toksicitet end de i forvejen anbefalede behandlinger til de respektive patientgrupper. BRECADD er godkendt af EMA, men ikke af Medicinrådet. Nivolumab-AVD behandlingsregimet er ikke godkendt af EMA (eller FDA) da producent af Nivolumab ikke har ansøgt. BRECADD og Nivolumab behandlingsregimerne medfører merudgift i forhold til standard behandling, men samtidig betydelige mindre risiko for senkomplikationer og bedre chance for helbredelse. Således vil de samlede samfundøkonomiske- og personlige konsekvenser forventeligt være betydelig mindre ved anvendelse af BRECADD og Nivolumab-AVD behandlingsregimer. Da Medicinrådet ikke har behandlet ansøgning om anvendelse af disse behandlingsregimer, skal regionale retningslinjer for ansøgning om ibrugtagelse følges, hvis regimerne ønskes anvendt. Af samme grund fastholdes den hidtidige anbefaling af ABVD, A-AVD og BEACOPPesc.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 5
Anbefaling 1: Udredning og stadieinddeling 5
Anbefaling 2: Behandling af klassisk Hodgkin lymfom, tidligt favorabelt stadium (CS I A, IB eller IIA uden risikofaktorer iht. GHSG's kriterier) 7
Anbefaling 3: Behandling af klassisk Hodgkin lymfom, tidligt ufavorabelt stadium (CS IA, IB eller IIA med risikofaktorer samt CS IIB uden stor mediastinal tumor eller ekstranodal sygdom) 7
Anbefaling 4: Behandling af tidlige stadier af nodulær lymphocyte predominant Hodgkin lymfom (CS I-II) 7
Anbefaling 5: Behandling af klassisk Hodgkin lymfom med avanceret sygdom (CS III og IV samt CS IIB med stor mediastinal tumor eller ekstranodal sygdom iht. GHSG's kriterier) 8
Anbefaling 6: Behandling af nodulær lymphocyte predominant Hodgkin lymfom med avanceret sygdom (CS III og IV) 9
Anbefaling 7: Primær behandling af ældre patienter og patienter med betydende komorbiditet 9
Anbefaling 8: Behandling af relaps eller primær behandlingsrefraktært klassisk Hodgkin lymfom hos yngre patienter, som er kandidater til højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation (HDT-ASCT) 10
Anbefaling 9: Behandling af recidiv af nodulær lymphocyte predominant Hodgkin lymfom 10
Anbefaling 10: Behandling af relaps eller refraktært klassisk Hodgkin lymfom hos patienter, der har gennemgået HDT-ASCT 11
Anbefaling 11: Behandling af relaps/refraktær sygdom efter RIC allogen knoglemarvstransplantation 11
Anbefaling 12: Behandling af relaps eller refraktært Hodgkin lymfom hos patienter, der ikke er kandidater til HDT-ASCT 12
Anbefaling 13: Responsevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling 12
2. Introduktion 13
3. Grundlag 14
Anbefaling 1: Udredning og stadieinddeling og risikostratifikation 14
Anbefaling 2: Behandling af klassisk Hodgkin lymfom, tidligt favorabelt stadium (CS I A, IB eller IIA uden risikofaktorer iht. GHSG's kriterier) 16
Anbefaling 3: Behandling af klassisk Hodgkin lymfom, tidligt ufavorabelt stadium (CS IA, IB eller IIA med risikofaktorer samt CS IIB uden stor mediastinal tumor eller ekstranodal sygdom) 17
Anbefaling 4: Behandling af tidlige stadier af nodulær lymphocyte predominant Hodgkin lymfom (CS I-II) 19
Anbefaling 5: Behandling af klassisk Hodgkin lymfom med avanceret sygdom (CS III og IV samt CS IIB med stor mediastinal tumor eller ekstranodal sygdom iht. GHSG's kriterier) 21
Anbefaling 6: Behandling af nodulær lymphocyte predominant Hodgkin lymfom med avanceret sygdom (CS III og IV) 25
Anbefaling 7: Primær behandling af ældre patienter og patienter med betydende komorbiditet 26

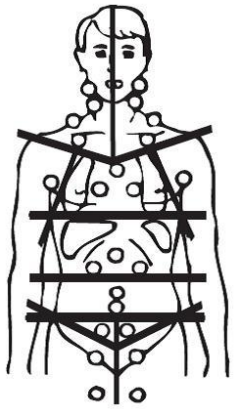
Anbefaling 8: Behandling af relaps eller primær behandlingsrefraktært klassisk Hodgkin lymfom hos yngre patienter, som er kandidater til højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation (HDT-ASCT)....29
Anbefaling 9: Behandling af recidiv af nodulær lymphocyte predominant Hodgkin lymfom....32
Anbefaling 10: Behandling af relaps eller refraktært klassisk Hodgkin lymfom hos patienter, der har gennemgået HDT-ASCT....32
Anbefaling 11: Behandling af relaps/refraktær sygdom efter RIC allogen knoglemarvstransplantation....37
Anbefaling 12: Behandling af relaps eller refraktært Hodgkin lymfom hos patienter, der ikke er kandidater til HDT-ASCT....38
Anbefaling 13: Responsevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling....42
4. Referencer....44
5. Metode....55
6. Monitorering....57
7. Bilag....58
8. Om denne kliniske retningslinje....63

1. Anbefalinger (Quick guide)

Anbefaling 1: Udredning og stadieinddeling

Der skal optages anamnese og klinisk undersøgelse, hvor der lægges vægt på oplysning om varighed og væksthastighed af lymfeknuder eller tumor, symptomer på ekstranodal involvering samt B-symptomer (vægttab, nattesved og feber). Performancestatus (ECOG) skal registreres under objektiv undersøgelse ligesom alle patologiske målelige parametre beskrives. (B)

Undersøgelse	Indhold
Hæmatopatologisk revision	Hodgkin lymfom inddeles i to hovedgrupper – klassisk Hodgkin lymfom (cHL).og den mere sjældne nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymfom (NLPHL) (1). De forskellige subtyper af cHL behandles ens. Diagnosen bør være stillet på repræsentativt biopsi materiale, hvor hæmatopatolog har været involveret i diagnosticeringen. Hvis ikke det er tilfældet bør hæmatopatologisk revision af præparatet foretages. Diagnosen bør fortrinsvis stilles på lymfeknude extirperet in toto. Grovnålsbiopsi forbeholdes patienter med svært tilgængelig sygdom. **(A)**
Klinisk-biokemiske undersøgelser:	Htc, MCV, MCHC, Hb, leukocytter, diff.tælling, trombocytter, retikulocytter, basisk fosfatase, bilirubin, carbamid, CRP, kreatinin, kalium, natrium, LDH, urat, calcium-ion, s-albumin, IgG, IgA, IgM, TSH, glukose, sedimentationsreaktion. **(B)**
Andre	Erytrocyttype (blodtype), HIV, CMV, evt. EBV-antistoffer, evt. EBV-PCR, hepatitis B (HbsAg, HbcAB), hepatitis C. **(B)**
Billeddiagnostik	Helkrops PET-CT scanning (2) **(A)**. Evt. røntgenundersøgelse af thorax
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:	Anbefales ikke, hvis der foretages stadieinddeling med PET/CT (3). **(B)**
Supplerende undersøgelser	Lungefunktionsundersøgelse med måling af diffusionskapacitet bør udføres ved mistanke om betydende lungesygdom. **(B)** MUGA eller Ekkokardiografi bør udføres ved mistanke om betydende hjertesygdom og/eller alder over 60 år. **(B)**
Nedfrysning af sæd	Mænd bør forud for kemoterapi tilbydes nedfrysning af sæd. **(B)**

Kryopræservering af ovarievæv:	Yngre kvinder (<35) kan ved behandling med mere end to serier BEACOPPesc eller inden evt 2. linje kemoterapi, henvises til en vurdering af om der evt. skal foretages kryopræservering af ovarievæv **(B)** (https://fertilitetsselskab.dk/wp-content/uploads/2024/04/Fertilitetsbevaring-22FEB2021.pdf).
Stadieinddeling	Foretages i henhold til Lugano klassifikationen (stadium I-IV, med suffix A eller B, afhængig af tilstedeværelsen af B-symptomer) (4). **(A)** **Tidlige stadier** inkluderer: Stadium IA, IB og IIA, samt stadium IIB uden stor mediastinal tumor eller ekstranodal sygdom. **Avancerede stadier** inkluderer: Stadium III og IV, samt stadium IIB med stor mediastinal tumor eller ekstranodal sygdom.
Risikostratificering af tidlige stadier 	I henhold til GHSG's definitioner: **(B)** a) Stor mediastinal tumor (>1/3 af thorax' indvendige tværmål på Th5/Th6 niveau) b) Extranodal sygdom c) SR ≥ 50 uden B-symptomer eller ≥ 30 med B-symptomer d) ≥ 3 involverede områder (se figur til venstre og bilag 2) **Early favourable**: Stadium I-II uden risikofaktorer **Early unfavourable**: Stadium I eller IIA med ≥ 1 risikofaktorer, eller stadium IIB med c) eller d) men uden a) og b)
Risikostratificering af avancerede stadier	0 til 7 point i henhold til IPS (International Prognostic Score) (5): **(B)** Albumin < 40 g/l Hæmoglobin < 6.5 mmol/l Køn Mand Stadium IV Alder > 45 år Leukocyttal > 15 mia/l Lymfocyttal < 0,6 mia/l eller < 8 % af leukocytantallet
Responsevaluering	Hertil anvendes PET/CT i henhold til Lugano klassifikationen (4). Deauville score 1-3 opfattes som komplet metabolisk respons (2). **(B)**

Anbefaling 2: Behandling af klassisk Hodgkin lymfom, tidligt favorabelt stadium (CS I A, IB eller IIA uden risikofaktorer iht. GHSG's kriterier)

Der anbefales 2 serier ABVD konsolideret med strålebehandling 20 Gy mod de primært involverede lymfomområder. (A)

Såfremt patienten vurderes egnet til BEACOPPesc, skal der laves iPET-CT efter kemoterapi men forud for ISRT. Hvis denne iPET-CT ikke er opnået komplet metabolisk remission (CMR) kan det overvejes yderligere kemoterapi i form af 2 x BEACOPPesc forud for konsolidering med stråleterapi (30 Gy) mod de primært involverede lymfomområder. **(A)**

Anbefaling 3: Behandling af klassisk Hodgkin lymfom, tidligt ufavorabelt stadium (CS IA, IB eller IIA med risikofaktorer samt CS IIB uden stor mediastinal tumor eller ekstranodal sygdom)

Der anbefales:

2 serier BEACOPPesc efterfulgt af 2 serier ABVD. Der skal kun gives strålebehandling INRT (eller ISRT) efter endt kemoterapi ved fortsat PET-positivitet (A)

Eller

4 serier ABVD efterfulgt af INRT (eller ISRT) mod det primært involverede lymfomvolumen til 30 Gy. (A)

Såfremt der behandles med ABVD kan patienter der er fortsat PET-positive efter de indledende 2 serier ABVD, eskaleres til 2 BEACOPPesc og efterfølgende INRT (eller ISRT) jf. H10 studiet, såfremt patienten i øvrigt vurderes at kunne tåle denne intensivering **(A)**

Hvor der måtte være vægtige grunde imod stråleterapi, kan den konsoliderende strålebehandling hos de patienter der har en negativ interim PET/CT erstattes af yderligere 2 serier ABVD (i alt 6 serier) med kun et beskedent tab i PFS **(A)**

Ved alder ≥ 60 år og en ABVD-baseret strategi kan det overvejes at udelade bleomycin efter de første 2 serier ABVD for at minimere risikoen for bleomycin toksicitet. Ved alder ≥ 70 år og særligt ved pulmonal komorbiditet, kan det overvejes at udelade bleomycin fra behandlingen (AVD) **(B)**

Anbefaling 4: Behandling af tidlige stadier af nodulær lymphocyte predominant Hodgkin lymfom (CS I-II)

Patienter med lokaliseret sygdom, dvs. involvering af én region eller to naboregioner (CS I-II) skal behandles med ISRT til 30 Gy. Da der ikke gives systemisk behandling, er target for strålebehandlingen ikke

blot de makroskopisk involverede lymfeknuder, men også nærliggende lymfeknudeområder med betydelig risiko for mikroskopisk sygdom, baseret på en klinisk vurdering (15). **(B)**

Patienter med CSII NLPHL, som ikke er lokaliseret til naboregioner eller hvor > 2 regioner er involveret skal behandles med R-CHOP, R-CVP eller R-Bendamustin (B)

NLPHL er en sjælden men heterogen sygdom, som kan vise både aggressiv og mere indolent adfærd. I visse tilfælde kan en mindre intensiv strategi være relevant, herunder rituximab monoterapi eller observation uden behandling. **(D)**

Anbefaling 5: Behandling af klassisk Hodgkin lymfom med avanceret sygdom (CS III og IV samt CS IIB med stor mediastinal tumor eller ekstranodal sygdom iht. GHSG's kriterier)

Patienter < 60 år uden betydende komorbiditet:

Der anbefales:

2 serier BEACOPPesc efterfulgt af iPET/CT. Herefter yderligere 4 serier BEACOPPesc hvis iPET positiv, eller yderligere 2 serier BEACOPPesc (eller alternativt yderligere 4 serier ABVD) hvis iPET negativ (A)

Eller

2 serier BRECADD efterfulgt af iPET/CT. Herefter yderligere 4 serier BRECADD hvis iPET positiv, eller yderligere 2 serier BRECADD hvis iPET negativ (A) ● ● ●

Patienter ≥ 60 år eller yngre med betydende komorbiditet:

Der anbefales:

2 serier ABVD efterfulgt af iPET/CT. Herefter yderligere 4 serier AVD hvis iPET negativ eller yderligere 4 serier BEACOPPesc hvis iPET positiv (A)

Eller

6 serier N-AVD (endnu ikke godkendt af EMA eller vurderet af Medicinrådet) (A)

Eller

6 serier A-AVD (A) ● ● ●

Der gives konsoliderende strålebehandling til 30-36 Gy mod evt. restlymfom, som er PET-positiv efter endt systemisk behandling. **(A)**

Hos ældre patienter, hvor ABVD og A-AVD skønnes vanskeligt gennemførlig, og hvor N-AVD ikke er tilgængelig, kan mindre toksiske regimer (f.eks. AVD eller CHOP) anvendes, evt. med reduceret dosis af de enkelte cytostatika (se anbefaling 7). **(B)**

For behandlinger ikke vurderet eller ikke godkendt af Medicinrådet skal regionale retningslinjer for ansøgning om ibrugtagelse følges.

● ● ● Godkendt af EMA på denne indikation, men forholdet mellem omkostninger og effekt/sikkerhed er endnu ikke vurderet af Medicinrådet

Anbefaling 6: Behandling af nodulær lymphocyte predominant Hodgkin lymfom med avanceret sygdom (CS III og IV)

Der anbefales:
6 serier R-CHOP (C)

Eller

6 serier R-CVP (C)

Eller

6 serier R-Bendamustin (C)

NLPHL er en sjælden men heterogen sygdom, som kan vise både aggressiv og mere indolent adfærd. I visse tilfælde kan en mindre intensiv strategi være relevant, herunder R-bendamustin, rituximab monoterapi eller endog observation uden behandling. **(D)**

Anbefaling 7: Primær behandling af ældre patienter og patienter med betydende komorbiditet

Patienterne skal kategoriseres før behandlingsvalg i "fit" eller "unfit":

Der er ingen enkel måde til at risikostratificere den enkelte patient. Dog kan man forsøge at kategorisere den enkelte patient som "fit" eller "unfit" på baggrund af en klinisk vurdering evt. med indragelse af almindeligt anvendte værktøjer som performance score (ECOG eller Karnofsky), CIRS-G, ADL, MMSE mfl. **(C)**

Forfase med prednisolon kan anvendes (60-100 mg/ dag) i ca. 5 dage for at forbedre performance status forud for behandlingsvalg (C)

Behandling af tidlige stadier kan bestå af følgende:

Fit: AVD * 2-4 + stråleterapi (primær anbefaling) eller CHOP * 3-4 + stråleterapi, VEPEMB * 3 + stråleterapi, AVD * 4-6, COPP *4 + stråleterapi (B)

<u>Unfit:</u> VEPE(M)B * 3 + stråleterapi, BV + Darcarbazin, Enkeltstofbehandling (e.g. BV, pembrolizumab, nivolumab, Lomustine, Etoposid, Chlorambucil eller Dexametason)ChlVPP + stråleterapi, + evt stråleterapi, stråleterapi (monoterapi), Best supportive care (B)

Behandling af avanceret sygdom kan bestå af følgende:

Fit: N-AVD x 6, AVD * 6 + evt stråleterapi v. PET-pos restlymfom (primær anbefaling), sekventiel BV/AVD eller CHOP (B)

Unfit: BV-Darcabazine, BV, ChlVPP, enkeltstofbehandling (e.g. pembrolizumab, nivolumab, BV, Bendamustin, Etoposid, Chlorambucil eller Dexametason), Best supportive care (B)

Anbefaling 8: Behandling af relaps eller primær behandlingsrefraktært klassisk Hodgkin lymfom hos yngre patienter, som er kandidater til højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation (HDT-ASCT)

Der anbefales HDT-ASCT standard behandling ved recidiv af cHL hos yngre patienter uden væsentlig co-morbiditet. (A)

Opnåelse af metabolisk CR vurderet ved PET-CT før HDT-ASCT er afgørende for prognosen. Det er derfor standard at foretage responsvurdering med PET-CT før HDT-ASCT. Hvis det ikke er muligt at opnå CR på første afprøvede reinduktions regime, kan forsøges med alternativt reinduktions regime, evt. med tillæg af Brentuximab Vedotin (BV) eller kombination af BV og PD1-hæmmer.

Strålebehandling kan overvejes ved beskeden sygdomsbyrde og/eller refraktær sygdom enten før eller efter HDT-ASCT. **(B)**

BV konsolidering efter HDT-ASCT bør overvejes og vurderes at være standard behandling ved tilstedeværelse af risikofaktorer (primær refraktær sygdom, hurtigt recidiv (< 1 år), samt ekstranodal sygdom ved recidiv efter 1. linje behandling). **(A)**

Anbefaling 9: Behandling af recidiv af nodulær lymphocyte predominant Hodgkin lymfom

Ved mistanke om recidiv af NLPHL skal der altid tages biopsi, da transformering til aggressivt B-celle lymfom ikke er sjældent **(B)**

Lokaliseret recidiv kan behandles med strålebehandling **(C)**

Recidiv efter strålebehandling alene kan behandles med konventionel kemoterapi, f.eks. ABVD, CHOP eller Bendamustin, ofte i kombination med Rituximab, evt. kombineret med strålebehandling. **(C)**

Recidiv efter tidligere systemisk behandling kan behandles som ved klassisk Hodgkin lymfom. Sygdommen har undertiden et meget indolent forløb, og hvis der ikke er symptomer der kræver behandling, kan man vente og observere eller evt. give Rituximab som enkeltstof. **(C)**

Anbefaling 10: Behandling af relaps eller refraktært klassisk Hodgkin lymfom hos patienter, der har gennemgået HDT-ASCT

Pembrolizumab anbefales til behandling af relaps/refraktær sygdom hos patienter der har gennemgået højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation **(A)**

For patienter der ikke tidligere har modtaget behandling med brentuximab vedotin og hvor pembrolizumab enten ikke er en mulighed eller ved relaps/progression efter denne anbefales brentuximab vedotin **(B)**

Nivolumab anbefales til patienter med relaps/refraktær sygdom efter højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation og behandling med brentuximab vedotin **(B)**

Hos patienter med avanceret sygdom der opnår fornyet remission efter PD-1 hæmmer eller brentuximab vedotin kan der, i udvalgte tilfælde, overvejes konsoliderende RIC allogen knoglemarvstransplantation **(C)**

Der bør undersøges for mulighed for deltagelse i protokolleret behandlingsforsøg **(A)**

Bendamustin monoterapi kan overvejes **(B)**

Hos patienter med lokaliseret sygdom der opnår fornyet remission efter brentuximab eller PD-1 hæmmer bør stråleterapi i ikke-tidligere strålebehandlede (evt. også i tidligere strålebehandlede) områder overvejes **(C)**

Anbefaling 11: Behandling af relaps/refraktær sygdom efter RIC allogen knoglemarvstransplantation

Mulighed for deltagelse i protokollerede forsøg skal undersøges **(A)**

For patienter med lokaliseret recidiv uden for tidligere strålefelter kan radioterapi overvejes **(C)**

Behandling med PD-1 hæmmer kan overvejes **(C)**

Behandling med brentuximab vedotin kan overvejes **(C)**

Donor lymfocyt infusion kan overvejes **(C)**

Anbefaling 12: Behandling af relaps eller refraktært Hodgkin lymfom hos patienter, der ikke er kandidater til HDT-ASCT

Der anbefales pembrolizumab **(A)**

For patienter der har modtaget mindst to tidligere behandlingslinjer og hvor flerstofs kemoterapi ikke er en mulighed anbefales brentuximab vedotin **(B)**

Hos ældre patienter kan gemcitabin eller bendamustin monoterapi overvejes **(B)**

Der bør undersøges for mulighed for deltagelse i protokolleret forsøg **(A)**

Stråleterapi kan anvendes ved lokaliserede recidiver **(B)**, samt som palliativ behandling mod symptomgivende områder eller mod områder, hvor der er risiko for kompromittering af organfunktion **(C)**

Anbefaling 13: Responsevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling

Scanning efter afsluttet behandling	Ved evaluering af behandlingsrespons anbefales PET/CT cirka 4 til 8 uger efter afsluttet kemoterapi eller cirka 10-12 uger efter afsluttet strålebehandling **(B)** Der anbefales ingen opfølgende rutineskanninger til patienter, som har opnået CR **(C)** Fremmøder kan erstattet af PRO/telefon kontakt på individuel vurdering **(D)**
cHL:	Patienter med cHL i CR følges, afhængigt af individuelt skøn, med klinisk kontrol inkl. blodprøver 2-4 gange årligt det første år og herefter hver 6. måned i det andet år. efter 1. linjebehandling. Efter relapsbehandling følges patienterne i 4-5 år **(C)**
NLPHL:	Patienter med NLPHL i CR følges, afhængigt af individuelt skøn, med klinisk kontrol inkl. blodprøver 2-4 gange årligt i de 2 år efter 1. linjebehandling og herefter 1-2 gange årligt i 5-10 år **(C)**

2. Introduktion

I Danmark diagnosticeres knap 150 tilfælde af Hodgkin lymfom om året. Incidensen følger en karakteristisk topuklet kurve, og sygdommen debuterer hyppigst i alderen 15-35 år og igen med stigende incidens efter 60-års alderen. Mortaliteten er meget lav op til 50-års alderen men stiger herefter med alderen. Den demografiske udvikling i befolkningen gør at der bliver flere og flere nye tilfælde hos ældre, hvor behandlingsresultaterne er ringere end blandt yngre patienter. Den aldersstandardiserede incidens har ligget stabilt siden 1960'erne mens den aldersstandardiserede mortalitet er faldet som følge af den forbedrede behandling af især unge patienter. Dette har ført til stigende prævalens af sygdommen, idet der bliver flere og flere langtidsoverlevere af Hodgkin lymfom. Disse patienter er for en stor del helbredt for sygdommen, men en del lever med senfølger af behandlingen af varierende sværhedsgrad.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Der er inden for de seneste år indført en række nye lægemidler samt ny teknologi inden for strålebehandling af Hodgkin lymfom, og disse ofte udgiftstunge behandlinger skal indplaceres rationelt i behandlingsstrategien.

Patientgruppe

Patientgruppen omfatter alle voksne patienter med diagnosen Hodgkin lymfom.

Målgruppe for brug af retningslinjen

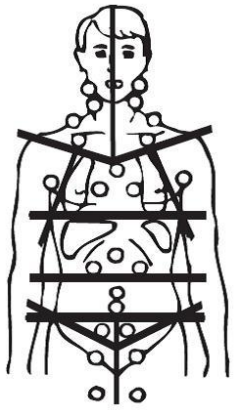
Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Målgruppen er først og fremmest hospitalslæger på de hæmatologiske og onkologiske afdelinger, der behandler patienter med Hodgkin lymfom.
De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Visse anbefalinger kan desuden være betinget af en evt. fremtidig anbefaling fra Medicinrådet om ibrugtagelse.

3. Grundlag

Anbefaling 1: Udredning og stadieinddeling og risikostratifikation

Der skal optages anamnese og klinisk undersøgelse, hvor der lægges vægt på oplysning om varighed og væksthastighed af lymfeknuder eller tumor, symptomer på ekstranodal involvering samt B-symptomer (vægttab, nattesved og feber). Performancestatus (ECOG) skal registreres under objektiv undersøgelse ligesom alle patologiske målelige parametre beskrives. **(B)**

Undersøgelse	**Indhold**
Hæmatopatologisk revision	Hodgkin lymfom inddeles i to hovedgrupper – klassisk Hodgkin lymfom (cHL).og den mere sjældne nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymfom (NLPHL) (1). De forskellige subtyper af cHL behandles ens. Diagnosen bør være stillet på repræsentativt biopsi materiale, hvor hæmatopatolog har været involveret i diagnosticeringen. Hvis ikke det er tilfældet bør hæmatopatologisk revision af præparatet foretages. Diagnosen bør fortrinsvis stilles på lymfeknude extirperet in toto. Grovnålsbiopsi forbeholdes patienter med svært tilgængelig sygdom. **(A)**
Klinisk-biokemiske undersøgelser:	Htc, MCV, MCHC, Hb, leukocytter, diff.tælling, trombocytter, retikulocytter, basisk fosfatase, bilirubin, carbamid, CRP, kreatinin, kalium, natrium, LDH, urat, calcium-ion, s-albumin, IgG, IgA, IgM, TSH, glukose, sedimentationsreaktion. **(B)**
Andre	Erytrocyttype (blodtype), HIV, CMV, evt. EBV-antistoffer, evt. EBV-PCR, hepatitis B (HbsAg, HbcAB), hepatitis C. **(B)**
Billeddiagnostik	Helkrops PET-CT scanning(2) **(A)**. Evt. røntgenundersøgelse af thorax
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:	Anbefales ikke, hvis der foretages stadieinddeling med PET/CT(3). **(B)**
Supplerende undersøgelser	Lungefunktionsundersøgelse med måling af diffusionskapacitet bør udføres ved mistanke om betydende lungesygdom. **(B)** MUGA eller Ekkokardiografi bør udføres ved mistanke om betydende hjertesygdom og/eller alder over 60 år. **(B)**
Nedfrysning af sæd	Mænd bør forud for kemoterapi tilbydes nedfrysning af sæd. **(B)**

Kryopræservering af ovarievæv:	Yngre kvinder (<35) kan ved behandling med mere end to serier BEACOPPesc eller inden evt 2. linje kemoterapi, henvises til en vurdering af om der evt. skal foretages kryopræservering af ovarievæv **(B)** (https://fertilitetsselskab.dk/wp-content/uploads/2024/04/Fertilitetsbevaring-22FEB2021.pdf).
Stadieinddeling	Foretages i henhold til Lugano klassifikationen (stadium I-IV, med suffix A eller B, afhængig af tilstedeværelsen af B-symptomer)(4). **(A)** **Tidlige stadier** inkluderer: Stadium IA, IB og IIA, samt stadium IIB uden stor mediastinal tumor eller ekstranodal sygdom. **Avancerede stadier** inkluderer: Stadium III og IV, samt stadium IIB med stor mediastinal tumor eller ekstranodal sygdom.
Risikostratificering af tidlige stadier 	I henhold til GHSG's definitioner: **(B)** a) Stor mediastinal tumor (>1/3 af thorax' indvendige tværmål på Th5/Th6 niveau) b) Extranodal sygdom c) SR ≥ 50 uden B-symptomer eller ≥ 30 med B-symptomer d) ≥ 3 involverede områder (se figur til venstre og bilag 2) **Early favourable**: Stadium I-II uden risikofaktorer **Early unfavourable**: Stadium I eller IIA med ≥ 1 risikofaktorer, eller stadium IIB med c) eller d) men uden a) og b)
Risikostratificering af avancerede stadier	0 til 7 point i henhold til IPS (International Prognostic Score) (5): **(B)** Albumin < 40 g/l Hæmoglobin < 6.5 mmol/l Køn Mand Stadium IV Alder > 45 år Leukocyttal > 15 mia/l Lymfocyttal < 0,6 mia/l eller < 8 % af leukocytantallet
Responsevaluering	Hertil anvendes PET/CT i henhold til Lugano klassifikationen (4). Deauville score 1-3 opfattes som komplet metabolisk respons (2). **(B)**

Anbefaling 2: Behandling af klassisk Hodgkin lymfom, tidligt favorabelt stadium (CS I A, IB eller IIA uden risikofaktorer iht. GHSG's kriterier)

Der anbefales 2 serier ABVD konsolideret med strålebehandling 20 Gy mod de primært involverede lymfomområder. (A)

Såfremt patienten vurderes egnet til BEACOPPesc, skal der laves iPET-CT efter kemoterapi men forud for ISRT. Hvis denne iPET-CT ikke er opnået komplet metabolisk remission (CMR) kan det overvejes yderligere kemoterapi i form af 2 x BEACOPPesc forud for konsolidering med stråleterapi (30 Gy) mod de primært involverede lymfomområder. **(A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Kombineret behandlingsmodalitet med kemoterapi efterfulgt af stråleterapi er standardbehandlingen ved de tidlige stadier uden risikofaktorer. Behandling alene med kemoterapi har i 3 randomiserede forsøg og en metaanalyse vist en mindre reduktion af PFS ift. kombineret kemo- og strålebehandling (6-9). **(1b)**

Ved det tidlige favorable stadie er standardbehandlingen 2 serier ABVD efterfulgt af strålebehandling 20 Gy mod de primært involverede områder. Dette blev vist i **HD10**-studiet (6), hvor patienterne blev randomiseret til enten 2 x ABVD + IFRT 20 Gy, 2 x ABVD + IFRT 30 Gy, 4 x ABVD + IFRT 20 Gy eller 4 x ABVD + IFRT 30 Gy. Hvad angår FFTF og OS klarede patienterne sig i første gruppe lige så godt som den fjerde gruppe med forventeligt mindre toksicitet. **(1b)** Hvis patienten vurderes egnet til BEACOPPesc, bør der laves iPET-CT-scanning efter 2 x ABVD. Hvis denne iPET-CT ikke viser CMR kan det overvejes at intensivere behandlingen i form af 2 x BEACOPPesc efterfulgt af konsoliderende stråleterapi med 30 Gy mod de primært involverede lymfomområder. Patienter, som ikke var i CMR ved iPET-CT efter 2 x ABVD, havde i det randomiserede **H10**-studie 5 års-PFS på 91%, når de i den eksperimentelle arm fik 2 x BEACOPPesc inden INRT 30 Gy, mod 5-års PFS på 77% hos patienterne i standardarmen, der fik yderligere 2 x ABVD inden strålebehandlingen (6). H10-studiet havde ikke statistisk styrke til at differentiere mellem patienter med tidlig favorabel vs. ufavorabel sygdom. Da forbedringen i PFS langt overvejende sås blandt patienter med ufavorabel sygdom, kan intensivering til BEACOPPesc ikke generelt anbefales til patienter uden risikofaktorer (6). **(1b)**

Vedrørende brug af dacarbazin i stedet for procarbazin og binyrebarkhormon: Hvor der foreligger evidens for anvendelse af BEACOPPesc og hvor der ikke er mulighed for at anvende BrECADD,kan det overvejes at procarbazin, i BEACOPPesc regimet, erstattes af dacarbazin. Dog vigtigt at præcisere, at der ikke foreligger sikker evidens for at følge denne strategi, da data er baseret på et retrospektivt register studie. Dette studie har vist samme kliniske behandlingseffekt, men mindre risiko for skade på kimceller og hæmatopoietiske stamceller og derved sandsynligvis en mindre risiko for infertilitet og sekundære leukæmier (10) **(C).** Det er endvidere udbredt praksis at erstatte de 14 dages prednisolon i dette regime med enten dexametason 40 mg x 1 dag 1-4 (som i BrECADD, se senere) eller med prednisolon i kun 7 dage (11) (C). En sådan modifikation er dog indtil videre ikke understøttet af solide data men anbefales dog på grund af de veldokumenterede negative effekter af højdosis binyrebarkhormon. Det anbefales dog, at der gives dexametason 12-20 mg eller

prednisolon 50-75 mg som præmedicin på behandlingsdag 8, da en del patienter oplever udtalte bivirkninger til bleomycin i fravær af binyrebarkhormon.

Strålebehandlingen udføres optimalt som Involved Node Radiotherapy (INRT) iht. EORTC (12). Dette forudsætter, at der inden behandlingsstart er foretaget PET-CT-scanning i behandlingsposition, så der kan fusioneres med planlægnings-CT-scanningen foretaget efter kemoterapi. Ved mediastinale lymfomer udføres skanningerne åndedrætstilpasset i inspiration for at mindske stråledosis til hjerte og lunger (13, 14). **(2b)** Er det ikke muligt at udføre præ-kemoterapiskanningen optimalt, er usikkerheden større ved planlægningen af stråleterapien, hvilket medfører større strålevoluminae. Behandlingen udføres i stedet som Involved Site Radiotherapy (ISRT) iht. International Lymphoma Radiation Groups (ILROG) guide lines (15). Når Dansk Center for Partikel Terapi (DCPT) har indført protonstrålebehandling til mediastinale lymfomer i holdt åndedræt (deep inspiration breath hold(DIBH)) vil patienter med mediastinal involvering kunne henvises til dette forudgået af sammenlignende dosisplanlægning. Man sammenligner bedst mulige fotonbestråling med protondosisplan og vurderer hvorvidt man kan mindske dosis til kritisk normalvæv i klinisk betydende grad. Den sammenlignende dosisplanlægning udføres på de enkelte stråleafdelinger og diskuteres med DCPT ved fælles national konference. Såfremt der skønnes at være en betydende fordel ved protonbestråling diskuteres fordele og ulemper med patienten (16). **(2b)**

På trods af, at strålebehandling øger chancen for lokal tumor kontrol, er der fortsat gode resultater, hvis der udelukkende behandles med kemoterapi. Hos patienterne i **H10**-studiet, som var i komplet metabolisk remission ved iPET, var der således en 5-årig PFS på 99 % hos patienter, som modtog både kemo- og strålebehandling (3 serier ABVD + INRT) mod 87 % hos de patienter, som kun fik kemoterapi (4 serier ABVD), men der var ingen forskel i OS (100 % vs. 99.6 %)(6). Afvejningen mellem risikoen for stråleinducerede bivirkninger og langtidsfølger overfor en øget risiko for relaps ved behandling med kemoterapi alene bør ske under inddragelse af onkolog, gerne som led i MDT-konference

Anbefaling 3: Behandling af klassisk Hodgkin lymfom, tidligt ufavorabelt stadium (CS IA, IB eller IIA med risikofaktorer samt CS IIB uden stor mediastinal tumor eller ekstranodal sygdom)

Der anbefales:

2 serier BEACOPPesc efterfulgt af 2 serier ABVD. Der skal kun gives strålebehandling INRT (eller ISRT) efter endt kemoterapi ved fortsat PET-positivitet (A)

Eller

4 serier ABVD efterfulgt af INRT (eller ISRT) mod det primært involverede lymfomvolumen til 30 Gy. (A)

Såfremt der behandles med ABVD kan patienter der er fortsat PET-positive efter de indledende 2 serier ABVD, eskaleres til 2 BEACOPPesc og efterfølgende INRT (eller ISRT) jf. H10 studiet, såfremt patienten i øvrigt vurderes at kunne tåle denne intensivering **(A)**

Hvor der måtte være vægtige grunde imod stråleterapi, kan den konsoliderende strålebehandling hos de patienter der har en negativ interim PET/CT erstattes af yderligere 2 serier ABVD (i alt 6 serier) med kun et beskedent tab i PFS **(A)**

Ved alder ≥ 60 år og en ABVD-baseret strategi kan det overvejes at udelade bleomycin efter de første 2 serier ABVD for at minimere risikoen for bleomycin toksicitet. Ved alder ≥ 70 år og særligt ved pulmonal komorbiditet, kan det overvejes at udelade bleomycin fra behandlingen (AVD) **(B)**

Litteratur og evidensgennemgang

På baggrund af tidligere studier har der været tradition for at early stage HL behandles med en kombination af kemo- og stråleterapi (17) og flere studier har vist at en behandlingsstrategi baseret på 4 serier ABVD efterfulgt af konsoliderende strålebehandling er en god strategi for en stor del af patienterne, f.eks. GHSG HD14-studiet med 5-års PFS på 89,1% og 5-års OS på 96,8% (18, 19). **(1b)**

Hvis der vælges en ABVD-baseret strategi kan de patienter der er iPET-positive efter de første 2 serier ABVD, og som vurderes til at kunne tåle mere intensiv kemoterapi, tilbydes skift til 2 serier BEACOPPesc, efterfulgt af konsoliderende stråleterapi til 30 Gy jf. H10-studiet (6). **(1b)** I H10 studiet viste det sig, at en tidlig behandlings intensifikation til BEACOPPesc mindskede recidivraten blandt de patienter der havde en positiv PET-skanning efter de to indledende serier ABVD. Således var 5-års PFS 77,4%, for den PET-positive kohorte der blev behandlet med 4 x ABVD + INRT, mens den var 90.6% i den kohorte der blev intensiveret til 2*ABVD + 2 x BEACOPPesc + INRT. Ved 10 års follow-up var den signifikante forbedring af PFS og OS ikke længere til stede, hvorfor der er sået tvivl om gavnen af denne intensivering (20).

Hos de patienter der vurderes til at kunne tåle et BEACOPPesc-baseret regime (som udgangspunkt ≤ 60 år og uden betydende komorbiditet), og særligt hvor det vurderes at et givent konsoliderende strålefelt medfører en uhensigtsmæssig dosisfordeling, kan der i stedet behandles jf. HD17 studiet. I dette fase III studie blev patienterne randomiseret til at modtage enten standardbehandling jf. GHSG med 2 serier BEACOPPesc, efterfuldt af 2 serier ABVD og IFRT eller i den eksperimentelle arm kun konsoliderende strålebehandling, såfremt der var PET-positivitet efter endt kemoterapi (21). **(1b)** I standardarmen kunne man påvise en 5-års PFS på 97,3%, og tilsvarende i den eksperimentelle PET-guidede arm en 5-års PFS på 95,1%. Hvis analysen begrænses til den PET-negative del af patienterne var forskellen i 5-års PFS blot 1,7% og i studiet kunne man således ikke påvise et tab af sygdomskontrol ved at udelade strålebehandlingen blandt PET-negative patienter (21).

I H10 studiet var der blandt patienter med early unfavorable sygdom og en negativ iPET/CT (sv.t. Deauville ≤ 2) kun en beskeden forskel i PFS på 2,5% (92,1% vs 89.6%) mellem de patienter hvor den konsoliderende strålebehandling blev udeladt og erstattet af yderligere 2 serier ABVD (dvs. i alt 6 serier) og de patienter, der fik standardbehandling med 4 x ABVD efterfulgt af strålebehandling. På den baggrund kan denne strategi overvejes hos de iPET-negative patienter, som behandles med ABVD, og hvor man ønsker at undgå stråleterapi (6). Man kan hos disse patienter, der skal have 6 x ABVD, overveje at undlade bleomycin efter serie 2, på samme måde som i RATHL-studiet, om end H10-studiet ikke giver evidens for dette. **(1b)**

Hvis man for at undgå strålebehandling i stedet overvejer at give flere serier anthracyklinholdig kemoterapi skal den øgede risiko for senfølger fra hjertet overvejes. En serie ABVD (50 mg/m2) giver samme øgning i risiko for kardiel event som en mean stråledosis til hjertet på 5 Gy (22). **(2b)** Med aktuelle teknikker og doser er det oftest muligt at holde dosis til hjertet under de 5 Gy. Det vil ofte være muligt at lave en dosisplan før endelig stillingtagen til hvilken strategi er bedst.

Vedrørende bleomycin: Risikoen for bleomycintoksicitet øges med stigende alder. Andre disponerende faktorer er nyreinsufficiens og præeksisterende lungesygdom (23, 24). **(2b)** Det anbefales at foretage lungefunktionsundersøgelser med måling af diffusionskapacitet (DLCO) inden behandling hos patienter med disse risikofaktorer. Værdien af lungefunktionsundersøgelse med måling af DLCO under behandling er dog uklar (25). En retrospektiv analyse baseret på H10- og H13-studierne fra GHSG, viste at risikoen for bleomycin-induceret pneumonitis var forøget hos de patienter ≥ 60 år, der var behandlet med mere end 2 serier ABVD (24, 26). På den baggrund bør det, som ovenfor anført, overvejes at udelade bleomycin hos patienter ≥ 60 år efter de to indledende serier ABVD (24, 27). **(1a)** Det anbefales at reducere dosis af bleomycin ved nedsat nyrefuntion (75% dosis ved GFR på 10–50 mL/min og 50% dosering ved GFR <10 mL/min) **(1d)**. Det anbefales helt at undlade bleomycin hos patienter over 70 år. Endelig bør G-CSF kun anvendes undtagelsesvis i forbindelse med bleomycin, når denne gives i ABVD (28).

Patientværdier og – præferencer

Hos de patienter, hvor der skal foretages et valg imellem en ABVD- og BEACOPPesc-baseret strategi vil der være behov for at diskutere fordele og ulemper. Ved samtalen skal man diskutere de risici og ulemper der kan være at intensive den kemoterapeutiske behandling, sammenholdt med den risiko for akut- og senfølger som den konsoliderende strålebehandling kan medføre.

Anbefaling 4: Behandling af tidlige stadier af nodulær lymphocyte predominant Hodgkin lymfom (CS I-II)

Patienter med lokaliseret sygdom, dvs. involvering af én region eller to naboregioner (CS I-II) skal behandles med ISRT til 30 Gy. Da der ikke gives systemisk behandling, er target for strålebehandlingen ikke blot de makroskopisk involverede lymfeknuder, men også nærliggende lymfeknudeområder med betydelig risiko for mikroskopisk sygdom, baseret på en klinisk vurdering (15). **(B)**

Patienter med CSII NLPHL, som ikke er lokaliseret til naboregioner eller hvor > 2 regioner er involveret skal behandles med R-CHOP, R-CVP eller R-Bendamustin (B)

NLPHL er en sjælden men heterogen sygdom, som kan vise både aggressiv og mere indolent adfærd. I visse tilfælde kan en mindre intensiv strategi være relevant, herunder rituximab monoterapi eller observation uden behandling. **(D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Lokaliseret NLPHL behandles traditionelt med strålebehandling alene (29). Der gives en dosis på 30 Gy, og tidligere ekstensive strålefelter er ikke vist at give bedre resultater end ISRT(29-31). Hvis > 2 regioner er involveret ser PFS ud til at være bedre ved kombineret kemoterapi og strålebehandling (29). Rituximab som enkeltstof giver høje responsrater (> 90 %) men kun varig remission hos et fåtal (32-34). 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.**(5)**

Ved valg af systemisk behandling har sygdommen traditionelt været behandlet som klassisk Mb. Hodgkin. Imidlertid har nyere data og den opdaterede klassifikation (ICC 2022) medført et øget fokus på, at sygdommen biologisk og klinisk har flere lighedspunkter med de indolente B-cellelymfomer. Dette afspejles også i den reviderede betegnelse nodular lymphocyte predominant B-cell lymphoma (NLPBL) i ICC klassifikationen. For en del patienter er der fortsat et kurativt potentiale, men sygdommen har et langstrakt og ofte recidiverende forløb med risiko for sen transformation til mere aggressive B-cellelymfomer (35).

En større analyse af GHSG-databasen viste, at kun en mindre andel af dødsfaldene var direkte relateret til progredierende lymfom, mens størstedelen skyldtes behandlingsrelateret toksicitet, herunder sekundære maligniteter og kardiopulmonale senfølger (30). Dette har bidraget til en generel bevægelse mod mindre toksiske regimer, hvor hensynet til senfølger vægtes højt.

Rituximab-monoterapi har i flere studier vist høj initial responsrate, men betydelig risiko for senere recidiv. I den tyske GHSG-fase II-undersøgelse af 28 patienter med stadium IA NLPHL behandlet med fire ugentlige doser rituximab opnåedes en responsrate over 90 %, men 10-års progressionsfri overlevelse (PFS) var omkring 50 %, mens den samlede overlevelse (OS) forblev høj (91 %) (30). Lignende resultater blev rapporteret i det amerikanske Stanford/Washington University-studie, hvor den samlede responsrate (ORR) var 100 % (67 % komplet respons) og median PFS 3 år efter rituximab alene mod 5,6 år ved vedligeholdelsesrituximab hver sjette måned i to år; 5-års OS over 85 % (32). Samlet giver rituximab-monoterapi derfor en god initial kontrol, men sjældent varige remissioner. **(2b)**

For patienter med behov for systemisk kemoterapi har kombinationsbehandlinger givet bedre langtidsresultater. R-CHOP (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon) er den bedst dokumenterede kombination, især ved fremskreden sygdom. I et retrospektivt studie fra MD Anderson omfattende 27 patienter opnåedes en samlet responsrate på 100 %, komplet respons hos 89 % og 5-års PFS omkring 89 %, med lav toksicitet og god sygdomskontrol (36).

R-CVP (rituximab, cyclophosphamid, vincristin og prednisolon) har ligeledes vist effektivitet, især i mere indolente forløb eller hos yngre patienter. I et engelsk-fransk pædiatrisk studie med 45 patienter opnåedes 80 % komplet eller næsten komplet respons, 40-måneders failure-free survival på ca. 75 % og en samlet overlevelse på 100 %, uden alvorlig toksicitet (37). **(2b)**

Nyere data peger på, at bendamustin-rituximab (BR) kan være et effektivt og relativt skånsomt alternativ. I et populationsbaseret studie fra Alberta på 23 voksne med NLPBL opnåedes en responsrate på 100 % (78 % komplet respons), med 4-års PFS på 83 % og OS på 87 %, uden lymfomrelaterede dødsfald og med overvejende milde bivirkninger (38).

Hos udvalgte patienter med lavtumorbyrde (begrænset sygdomsudbredelse) og asymptomatisk sygdom kan aktiv observation (watch and wait) være et relevant alternativ til umiddelbar behandling. I en stor retrospektiv analyse fra Memorial Sloan Kettering omfattende 163 patienter blev 23 % initialt håndteret med observation. Efter fem år var PFS 77 % mod 87 % hos aktivt behandlede patienter, men der var ingen forskel i samlet overlevelse (OS 99 %) eller i tid til næste behandling (PFS2) (39). Omkring en fjerdedel af de observerede patienter krævede efterfølgende behandling, typisk efter mere end fem års observation, og ingen døde af sygdommen. Observation bør derfor forbeholdes asymptomatiske patienter uden bulky sygdom, extranodal

affektion (involvering af organer uden for lymfeknudesystemet) eller højrisikofund (for eksempel variant histologi, avanceret stadie, splenisk involvering eller forhøjet LDH) og kan især overvejes ved fuldstændig excision af en enkelt lymfeknude. **(2c)**

Samlet set bør behandlingsstrategien ved NLPHL/NLPBL individualiseres efter sygdommens indolente natur, patientens alder og risikoprofil. Rituximab-baserede kombinationer (R-CHOP, R-CVP, BR) udgør i dag det mest balancerede valg med høj responsrate og lav risiko for senfølger, mens rituximab-monoterapi eller observation kan anvendes ved lokaliseret, lavvolumen sygdom, hvor formålet primært er sygdomskontrol og toksicitetsminimering.

Anbefaling 5: Behandling af klassisk Hodgkin lymfom med avanceret sygdom (CS III og IV samt CS IIB med stor mediastinal tumor eller ekstranodal sygdom iht. GHSG's kriterier)

Patienter < 60 år uden betydende komorbiditet:

Der anbefales:

2 serier BEACOPPesc efterfulgt af iPET/CT. Herefter yderligere 4 serier BEACOPPesc hvis iPET positiv, eller yderligere 2 serier BEACOPPesc (eller alternativt yderligere 4 serier ABVD) hvis iPET negativ (A)

Eller

2 serier BRECADD efterfulgt af iPET/CT. Herefter yderligere 4 serier BRECADD hvis iPET positiv, eller yderligere 2 serier BRECADD hvis iPET negativ (A) ● ● ●

Patienter ≥ 60 år eller yngre med betydende komorbiditet:

Der anbefales:

2 serier ABVD efterfulgt af iPET/CT. Herefter yderligere 4 serier AVD hvis iPET negativ eller yderligere 4 serier BEACOPPesc hvis iPET positiv (A)

Eller

6 serier N-AVD (endnu ikke godkendt af EMA eller vurderet af Medicinrådet) (A)

Eller

6 serier A-AVD (A) ● ● ●

Der gives konsoliderende strålebehandling til 30-36 Gy mod evt. restlymfom, som er PET-positiv efter endt systemisk behandling. **(A)**

Hos ældre patienter, hvor ABVD og A-AVD skønnes vanskeligt gennemførlig, og hvor N-AVD ikke er tilgængelig, kan mindre toksiske regimer (f.eks. AVD eller CHOP) anvendes, evt. med reduceret dosis af de enkelte cytostatika (se anbefaling 7). **(B)**

For behandlinger ikke vurderet eller ikke godkendt af Medicinrådet skal regionale retningslinjer for ansøgning om ibrugtagelse følges.

● ● ● Godkendt af EMA på denne indikation, men forholdet mellem omkostninger og effekt/sikkerhed er endnu ikke vurderet af Medicinrådet

Litteratur og evidensgennemgang

Avanceret Hodgkin lymfom behandles traditionelt med kemoterapi i form af ABVD, der har været anvendt hertil i over 45 år, og BEACOPPesc, der har været anvendt i ca. 25 år. Hertil kommer Brentuximab vedotin + AVD (A-AVD), der er en nyere kombination. Nyeste behandlingsmuligheder er BRECADD og N-AVD, der er både mere effektive og mindre toksiske end de tidligere anvendte behandlinger (hhv. BEACOPPesc og ABVD eller A-AVD). Strålebehandling anvendes til konsolidering i tilfælde af PET-positiv restsygdom efter endt systemisk behandling, target for strålebehandlingen er kun de PET-positive restlymfomer, men både PET-positive og PET-negative områder i disse (dvs. som de ses på CT) (15, 40).

Nyere studier viser 3-5 års PFS på 70-75% efter 6 serier ABVD til avanceret HL (41, 42), **(1b)** mens 10 års PFS er ca. 84% efter 6 x BEACOPPesc (43). **(1b) (1b)** Randomiserede studier har trods klare trends ikke enkeltvis kunnet vise signifikante forskelle i OS(41, 44, 45), men meta-analyser har vist signifikant bedre OS efter BEACOPPesc end efter ABVD (46, 47). **(1a)**

Den mere effektive helbredelse skal dog ses i lyset af at BEACOPPesc medfører markant mere akut toxicitet, højere risiko for infertilitet og højere risiko for sekundær AML/MDS end ABVD og BRECADD. Et valg mellem ABVD og BEACOPPesc bør om muligt være et resultat af et grundigt informeret samtykke og træffes af patienten selv, naturligvis under hensyntagen til en vurdering af patientens risiko for behandlingssvigt og alvorlige bivirkninger (se nedenfor).

Talrige observationelle studier har vist en stor prognostisk værdi af PET/CT efter 2 behandlingsserier (PET2), **(2a)** og siden har en række interventionsstudier demonstreret, at behandlingen med fordel kan tilpasses dette tidlige metaboliske respons, både når behandlingen indledes med ABVD og når den indledes med BEACOPPesc.

I RATHL-studiet randomiseredes PET2 negative patienter til fortsat ABVD eller til fortsat AVD, dvs. behandling uden bleomycin i de sidste fire behandlingsserier. Der blev ikke observeres nogen forringelse af PFS i den eksperimentelle arm hvor bleomycin blev udeladt (27). **(1b)** Flere studier har vist at PET2 positive patienter opnår 3-års PFS på 60-68%, hvis de efter PET2 skifter behandling til BEACOPPesc (27, 48, 49). **(2b)** Der foreligger ingen randomiseret sammenligning med fortsat ABVD efter positiv PET2, men for disse patienter forventes 3 års PFS at være betydeligt lavere (50), **(2a)** hvorfor intensivering af kemoterapien anbefales hos patienter, der vurderes at være kandidater til BEACOPPesc (under 60 år og god almentilstand). **(2b)**

I HD18 studiet blev patienter randomiseret, og i standardarmen fik alle patienter 6-8 serier BEACOPPesc (ændret fra 8 til 6 serier halvvejs i studiet pga. resultater fra HD15 studiet der viste at man med fordel kunne nøjes med 6 serier), men patienter i den eksperimentelle arm fik behandlingsvarigheden tilpasset PET2 respons, så PET2 negative (Deauville 1-2) patienter i alt modtog kun 4 serier BEACOPPesc. Denne reduktion af behandlingslængden medførte ingen forringelse af PFS (51). **(1b)** Senere analyse af patienter med PET2 Deauville score 3 viste, at disse patienter også kan nøjes med 4 serier BEACOPPesc (52). **(2b)** På tilsvarende vis randomiserede det franske AHL2011 studie patienter, som var PET2 negative efter 2 x BEACOPPesc, til enten en standardarm med fortsat BEACOPPesc (yderligere 4 serier) eller til yderligere 4 serier ABVD. Man valgte således i eksperimentelarmen en reduktion af intensiteten snarere end behandlingsvarigheden, men denne reduktion medførte heller ingen forringelse af PFS (53, 54). **(1b)**

Echelon-1 studiet var en direkte, randomiseret sammenligning af ABVD og A-AVD til CS III-IV klassisk HL. Studiets primære endemål var en modificeret PFS (mPFS), og den endelige analyse viste en signifikant forbedring af mPFS efter 2 år, således at mPFS var 77% hos patienter der fik ABVD og 82% hos patienter der fik A-AVD (42). **(1b)** Analyser af mPFS i på forhånd definerede subgrupper pegede på, at gevinsten ved A-AVD var særligt høj hos patienter med visse risikofaktorer (stadium IV sygdom, høj IPS) (55). **(2b)** Senere analyser af det sekundære endepunkt PFS viser en forskel på 7-8% mellem behandlingsarmene, så 5 års PFS efter ABVD er 75% og 82% efter ABVD, og i disse senere analyser er gevinsten ved A-AVD fremfor ABVD tilsyneladende uafhængig af stadium og IPS (56). **(1b)** Efter en median opfølgningstid på ca. 6 år sås for hele gruppen af patienter i Echelon-1 studiet endvidere en højsignifikant forbedring af OS hos patienter behandlet med A-AVD sammenlignet med patienter behandlet med ABVD, med en HR på 0,59 (95% CI: 0.396-0.879) svarende til en reduktion i risikoen for død på 41% (p=0.009) (57). Echelon-1 studiet viste endvidere, at fravær af bleomycin som ventet betydeligt reducerer lungetoxicitet, samt at A-AVD bør gives med G-CSF profylakse for at reducere risikoen for alvorlige infektioner.

I HD21-studiet blev patienter randomiseret til behandling med enten BEACOPPesc eller BRECADD. I begge behandlingsarme blev behandlingsvarigheden tilpasset PET2 respons, så PET2 negative patienter i alt modtog kun 4 serier BEACOPPesc eller BRECADD, mens PET2 positive patienter modtog i alt 6 serier. Efter en median opfølgningstid på 4 år ses en signifikant forbedring af 4 års PFS (94% for BRECADD vs. 91% for BEACOPPesc. Samtidig var BRECADD-regimet markant mindre toksisk (58). **(1b)** Endnu upublicerede data viser endda, at BRECADD gives sikkert til patienter helt op til 75 år, forudsat at reglerne for dosisjusteringer følges (59). **(2b)**

SWOG s1826 studiet randomiserede patienter i alle aldre (12-83 år) med CS III-IV sygdom til enten A-AVD x 6 eller N-AVD x 6. Efter lidt over 2 års median opfølgningstid sås en højsignifikant forskel i 2-års PFS; 83% efter A-AVD og 92% efter N-AVD). Denne forskel blev observeret på tværs af alle aldersgrupper. Samtidig var N-AVD betydeligt bedre tolereret, særligt hos de ældre patienter (60). **(1b)**

BEACOPPesc bør ikke anvendes til patienter over 60 år, og i aldersgruppen 40-60 år bør man også være forbeholden med BEACOPPesc til patienter med påvirket almentilstand eller komorbiditet (61). **(2a)** Til ældre patienter og patienter med betydende påvirket almentilstand eller komorbiditet bør anvendes ABVD, A-AVD eller N-AVD. Af disse regimer anses N-AVD som mest skånsomt, fulgt af ABVD og sidst af A-AVD som det mindst skånsomme regime. På grund af en markant større risiko for bleomycin-relateret toxicitet hos ældre

patienter (over 60 år) bør bleomycin dog seponeres efter 2 serier ABVD, uafhængig af PET2 respons (26). **(2a)** Lignende forsigtighed bør udvises hos patienter med påvirket nyrefunktion, der ligesom alder er en selvstændig risikofaktor for bleomycin-relateret toxicitet. Hos ældre patienter, hvor ABVD skønnes for intensivt, hvor man fortsat ønsker behandling med kurativt potentiale, og hvor der ikke er adgang til N-AVD, kan andre regimer anvendes, fortrinsvis AVD og alternativt VEPEMB, ChlVPP eller CHOP (62). **(2b)**

Strålebehandling til patienter med avanceret Hodgkin lymfom er kun indiceret ved PET-positivt restlymfom (63). **(2b)** Target for strålebehandlingen er kun de restlymfomer, der er helt eller delvis PET-positive, og der tillægges alene margen for at tage højde for indtegningsusikkerhed og bevægelse (15).
Konsoliderende strålebehandling har tidligere været anvendt til alle patienter med restlymfomer efter den systemiske behandling. HD15 studiet randomiserede patienter med PET-negative (Deauville 1-2) restlymfomer større end 2,5 cm efter endt BEACOPPesc til enten strålebehandling eller ingen strålebehandling, og man fandt ingen forskel i PFS (64). I praksis betragtes Deauville 1-3 som PET-negativ, dvs. strålebehandling tilbydes kun til patienter med positiv PET sv.t. Deauville 4-5.**(1b)** Det italienske HD0607 studie randomiserede patienter der på diagnosetidspunktet havde bulky sygdom (> 5cm) og efter 6 serier ABVD var PET-negative (Deauville 1-3) til enten konsoliderende strålebehandling mod det initiale bulky site eller til ingen strålebehandling, og ej heller her fandt man forskel i PFS (48). **(1b)**

Patientværdier og – præferencer

Hos de patienter, hvor der skal foretages et valg imellem en ABVD- og BEACOPP-baseret strategi vil der være behov for at diskutere fordele og ulemper. Ved samtalen skal man diskutere de risici og ulemper der kan være at intensive den kemoterapeutiske behandling, sammenholdt med den risiko for akut- og senfølger som den konsoliderende strålebehandling kan medføre.

Bemærkninger og overvejelser

Førstelinjebehandling med BRECADD og A-AVD, af patienter med avanceret Hodgkin lymfom, vil udløse en betydelig merudgift sammenlignet med behandling med ABVD eller BEACOPPesc. Det samme vil gælde behandling med N-AVD. Dog har disse nye behandlingregimer højere effektivitet og forbundet med mindre risiko for senkomplikationer. Således vil de personlige konsekvenser være betydelig mindre ved disse nye behandlingsregimer, desuden vil de samlede samfundsøkonomiske konsekvenser forventelig være langt mindre, da chancen for helbredelse ved 1. linje behandling er bedre, og følgende ikke behov for omkostningsfyldt recidiv behandling, samtidigt med, at der ikke vil være samme udgifter til behandling af senkomplikationer, ikke mindst infertilitet. DMCG mener – set fra et fagligt synspunkt – at der er belæg i litteraturen for at anbefale disse behandlinger, men det skal understreges, at Medicinrådet endnu ikke har taget stilling til brugen af lægemidlet til denne indikation.

Anbefaling 6: Behandling af nodulær lymphocyte predominant Hodgkin lymfom med avanceret sygdom (CS III og IV)

Der anbefales:
6 serier R-CHOP (C)

Eller

6 serier R-CVP (C)

Eller

6 serier R-Bendamustin (C)

NLPHL er en sjælden men heterogen sygdom, som kan vise både aggressiv og mere indolent adfærd. I visse tilfælde kan en mindre intensiv strategi være relevant, herunder R-bendamustin, rituximab monoterapi eller endog observation uden behandling. **(D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Ved valg af systemisk behandling har sygdommen traditionelt været behandlet som klassisk Mb. Hodgkin. Imidlertid har nyere data og den opdaterede klassifikation (ICC 2022) medført et øget fokus på, at sygdommen biologisk og klinisk har flere lighedspunkter med de indolente B-cellelymfomer. Dette afspejles også i den reviderede betegnelse nodular lymphocyte predominant B-cell lymphoma (NLPBL) i ICC klassifikationen. For en del patienter er der fortsat et kurativt potentiale, men sygdommen har et langstrakt og ofte recidiverende forløb med risiko for sen transformation til mere aggressive B-cellelymfomer (35).

En større analyse af GHSG-databasen viste, at kun en mindre andel af dødsfaldene var direkte relateret til progredierende lymfom, mens størstedelen skyldtes behandlingsrelateret toksicitet, herunder sekundære maligniteter og kardiopulmonale senfølger (30). Dette har bidraget til en generel bevægelse mod mindre toksiske regimer, hvor hensynet til senfølger vægtes højt.

Rituximab-monoterapi har i flere studier vist høj initial responsrate, men betydelig risiko for senere recidiv. I den tyske GHSG-fase II-undersøgelse af 28 patienter med stadium IA NLPHL behandlet med fire ugentlige doser rituximab opnåedes en responsrate over 90 %, men 10-års progressionsfri overlevelse (PFS) var omkring 50 %, mens den samlede overlevelse (OS) forblev høj (91 %) (30). Lignende resultater blev rapporteret i det amerikanske Stanford/Washington University-studie, hvor den samlede responsrate (ORR) var 100 % (67 % komplet respons) og median PFS 3 år efter rituximab alene mod 5,6 år ved vedligeholdelsesrituximab hver sjette måned i to år; 5-års OS over 85 % (32). Samlet giver rituximab-monoterapi derfor en god initial kontrol, men sjældent varige remissioner. **(2b)**

For patienter med behov for systemisk kemoterapi har kombinationsbehandlinger givet bedre langtidsresultater. R-CHOP (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon) er den bedst dokumenterede kombination, især ved fremskreden sygdom. I et retrospektivt studie fra MD Anderson

omfattende 27 patienter opnåedes en samlet responsrate på 100 %, komplet respons hos 89 % og 5-års PFS omkring 89 %, med lav toksicitet og god sygdomskontrol (36). **(2c)**

R-CVP (rituximab, cyclophosphamid, vincristin og prednisolon) har ligeledes vist effektivitet, især i mere indolente forløb eller hos yngre patienter. I et engelsk-fransk pædiatrisk studie med 45 patienter opnåedes 80 % komplet eller næsten komplet respons, 40-måneders failure-free survival på ca. 75 % og en samlet overlevelse på 100 %, uden alvorlig toksicitet (37). **(2b)**

Nyere data peger på, at bendamustin-rituximab (BR) kan være et effektivt og relativt skånsomt alternativ. I et populationsbaseret studie fra Alberta på 23 voksne med NLPBL opnåedes en responsrate på 100 % (78 % komplet respons), med 4-års PFS på 83 % og OS på 87 %, uden lymfomrelaterede dødsfald og med overvejende milde bivirkninger (38). **(2b)**

Hos udvalgte patienter med lavtumorbyrde (begrænset sygdomsudbredelse) og asymptomatisk sygdom kan aktiv observation (watch and wait) være et relevant alternativ til umiddelbar behandling. I en stor retrospektiv analyse fra Memorial Sloan Kettering omfattende 163 patienter blev 23 % initialt håndteret med observation. Efter fem år var PFS 77 % mod 87 % hos aktivt behandlede patienter, men der var ingen forskel i samlet overlevelse (OS 99 %) eller i tid til næste behandling (PFS2) (39). Omkring en fjerdedel af de observerede patienter krævede efterfølgende behandling, typisk efter mere end fem års observation, og ingen døde af sygdommen. Observation bør derfor forbeholdes asymptomatiske patienter uden bulky sygdom, extranodal affektion (involvering af organer uden for lymfeknudesystemet) eller højrisikofund (for eksempel variant histologi, avanceret stadie, splenisk involvering eller forhøjet LDH) og kan især overvejes ved fuldstændig excision af en enkelt lymfeknude (37). **(2c)**

Samlet set bør behandlingsstrategien ved NLPHL/NLPBL individualiseres efter sygdommens indolente natur, patientens alder og risikoprofil. Rituximab-baserede kombinationer (R-CHOP, R-CVP, BR) udgør i dag det mest balancerede valg med høj responsrate og lav risiko for senfølger, mens rituximab-monoterapi eller observation kan anvendes ved lokaliseret, lavvolumen sygdom, hvor formålet primært er sygdomskontrol og toksicitetsminimering.

Anbefaling 7: Primær behandling af ældre patienter og patienter med betydende komorbiditet

Patienterne skal kategoriseres før behandlingsvalg i ”fit” eller ”unfit”:

Der er ingen enkel måde til at risikostratificere den enkelte patient. Dog kan man forsøge at kategorisere den enkelte patient som ”fit” eller ”unfit” på baggrund af en klinisk vurdering evt. med indragelse af almindeligt anvendte værktøjer som performance score (ECOG eller Karnofsky), CIRS-G, ADL, MMSE mfl. **(C)**

Forfase med prednisolon kan anvendes (60-100 mg/ dag) i ca. 5 dage for at forbedre performance status forud for behandlingsvalg (C)

Behandling af tidlige stadier kan bestå af følgende:

Fit: AVD * 2-4 + stråleterapi (primær anbefaling) eller CHOP * 3-4 + stråleterapi, VEPEMB * 3 + stråleterapi, AVD * 4-6, COPP *4 + stråleterapi (B)

Unfit: VEPE(M)B * 3 + stråleterapi, BV + Darcarbazin, Enkeltstofbehandling (e.g. BV, pembrolizumab, nivolumab, Lomustine, Etoposid, Chlorambucil eller Dexametason)ChlVPP + stråleterapi, + evt stråleterapi, stråleterapi (monoterapi), Best supportive care (B)

Behandling af avanceret sygdom kan bestå af følgende:

Fit: N-AVD x 6, AVD * 6 + evt stråleterapi v. PET-pos restlymfom (primær anbefaling), sekventiel BV/AVD eller CHOP (B)

Unfit: BV-Darcabazine, BV, ChlVPP, enkeltstofbehandling (e.g. pembrolizumab, nivolumab, BV, Bendamustin, Etoposid, Chlorambucil eller Dexametason), Best supportive care (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Den ældre population er ved HL karakteriseret ved at præsentere sig oftere med avanceret sygdom, højere forekomst af MC-subtype, hyppigere EBV-relateret sygdom samt ofte også B-symptomer. Patienterne har højere forekomst af komplicerende komorbiditet og nedsat funktionsniveau, hvilket medfører nedsat tolerance for eventuelle bivirkninger. Derfor skal der forud for behandlingen en vurdering af om der kan gives standardbehandling eller der skal laves en mere skånsom behandlingsstrategi (65). **(5)**

Der er ikke nogen fast definition af "fit" vs. "unfit", men det er foreslået at "fit" defineres ved: i) Ikke tab af ADL, ii) færre end tre grad 3, og ingen grad 4 CIRS-G komorbiditeter (eller kumulativ CIRS-G <10) og iii) fravær af geriatriske symptomer herunder betydende demens, delir, depression, osteoporose, inkontinens, faldtendens etc.) (65). **(5)**

Sammenlignet med den primære behandlingsstrategi hos yngre patienter, er der kun lavet relativt få studier der specifikt omhandler ældre patienter og patienter med betydende komorbiditet. Der er derfor kun sparsom evidens og da den enkeltes komorbiditet kan have stor betydning for hvilket regime der er hensigtsmæssigt at vælge, vil der være et stort behov for at individualisere den enkeltes behandlingsplan herunder også muligheden for at benytte lægemidler som f.eks. brentuximab vedotin i forbindelse med 1. linje behandling (65-68). **(5)**

Brugen af "forfase" behandling er bedre undersøgt i DLBCL, hvor Pfreundschuh et al. viste at bruges af steroider bedrede performance status og reducerede antallet af behandlingsrelaterede dødsfald (69). I Evens' studie (sekventiel A-AVD) blev en kort forfasebehandling anbefalet og det synes også ved HL rimeligt at anbefale en kort forfasebehandling, hvis det det kan bedre patientens almene tilstand eller lindre generende symptomer før der følges op med mere definitiv behandlingsstrategi (67). **(5)**

Hos de patienter der har sygdom i de tidlige stadier, vil de for en dels vedkommende kunne behandles jf. vanlige retningslinjer, med det forbehold at mere intensive behandlinger som BEACOPDac har en højere behandlingsrelateret toksicitet med stigende alder og generelt ikke anbefales hos patienter over 60 år (61). **(1b)**

Da risikoen for bleomycintoksicitet øges med stigende alder (som nævnt tidligere) bør det overvejes at udelade bleomycin hos patienter ≥ 60 år efter de to indledende serier ABVD, under hensyntagen til det behandlingsrespons der er opnået efter de indledende behandlingsserier samt patientens risiko for at udvikle

bleomycininduceret pneumonit (24). **(1a)** Hos patienter > 70 år og særligt ved samtidig lungesygdom og/eller nyreinsufficiens bør det overvejes helt at udelade bleomycin (65). **(5)**

Tidlige stadier - "Fit"

ABVD bruges traditionelt som førstelinje behandling, men resultaterne for patienter over 60 år er betydeligt dårligere end de tilsvarende hos yngre (70). **(1b)** I en større subgruppeanalyse foretaget af GHSG, observeredes flere protokol deviationer, lavere dosis intensitet og højere behandlingstoksicitet blandt de ældre. På trods af at en del ældre opnåede initial sygdomskontrol var den samlede 5-års PFS på kun 79% sammenlignet med 96% blandt de yngre (24). **(1b)**

For de patienter der ikke vurderes at kunne tåle ABVD, kan der forsøges med regimer som VEPEMB (vinblastin, cyklofosphamide, procarbazin, etoposid, mitoxantron og bleomycin) der specifikt er er sammensat med henblik at mindske behandlingstoksiciteten og dermed med henblik på behandling af ældre patienter. I et studie der inkluderede 111 HL-patienter i aldersgruppen 66-83 år, var CR-raten 98% og 5-år OS på 94% (71). **(1b)** Et senere randomiseret studie sammenlignede ABVD og VEPEMB og her viste man at ABVD var VEPEMB overlegen med en ORR på 97% vs 89%. Der var dog tale om et mindre studie og forskellen var ikke statistisk signifikant i forhold til PFS (72). **(1b)** Som alternativ kan der også behandles med CHOP, der erfaringsmæssigt tåles godt også i høj alder og her er der i et tidligere fase II studie påvist en CR-rate og 3-års PFS begge på 72% (62). **(2b)**

Et mindre studie baseret på COPP (cyklophosphamide, vinkristin, procarbazine, and prednisone) med kun 10 ældre, early stage patienter påviste en 5-års OS på 82% og 10-års os på 68%. Dette er således en rimeligt behandlingsalternativ særligt hvis der er kontraindikationer imod antracykliner (73). **(2b)**

Tidlige stadier - "Unfit"

Hos disse patienter overvejes også VEPEMB, evt med udeladelse af mitoxantron**.** Såfremt dette skønnes for toksisk kan der overvejes kombinationsbehandling af BV-darcarbazin jf. Friedbergs studie, hvor ca. 1/3 af patienterne i BV-darcabazin-armen havde early stage disease (Friedberg) **(2b)**. Såfremt patienten vurderes uegnet til kombinationsbehandling kan i stedet forsøges monoterapi med brentuximab vedotin, evt konsolideret med stråleterapi. Som et lavintensivt kombinationsregime kan også ChlVPP(chlorambucil, vinblastin, procarbacin, prednisolon) benyttes, eventuelt også i kombination med stråleterapi (Forero.Torres).**(2b)** Endelig er det også muligt at benytte enkeltstofbehandling med bl.a. BV, Lomustine, Etoposid, Chlorambucil eller Dexametason. Stråleterapi tolereres vanligvis godt og som monoterapi kan der undertiden opnås et kurativt potentiale eller langvarige remissioner.

Avanceret stadie – "Fit"

Den bedst kendte behandling til disse patienter er N-AVD. Ved manglende adgang til dette regime kan behandles med ABVD, hvor bleomycin som udgangspunkt kun gives i de to første serier kemoterapi, da der er en høj risiko for bleomycin induceret pneumonit. Hos patienter > 70 år og særligt ved samtidig lungesygdom og/eller nyreinsufficiens bør det overvejes helt at udelade bleomycin (65). **(5) I** Echelon-1 studiet var der i alt 186 patienter over 60 år og A-AVD kan benyttes jf. det tidligere afsnit om avanceret sygdom. Neutropeni og perifer neuropati var hyppigere forekommende hos de patienter der modtog BV, mens der sås flere pulmonale

komplikationer hos de patienter der fik bleomycin. I et stort fase 2 studie, blev patienterne behandlet med BV og AVD sekventielt, således at der indledes med to serier BV efterfulgt af 6 serier AVD, hvorefter der konsolideres med yderligere 4 serier BV. I dette studie var 2-års PFS 84% og 2-års OS 93% med CIRS-G over/under 10 point som den mest betydende prognostiske faktor (67). **(2b)** CHOP er også et muligt behandlingsalternativ, evt givet som BV-CHP jf,B-CAP studiet, hvor man opnåede 1 års PFS på 74% og 1 års OS på 92,6% efter i alt 6 serier (74). **(2b)**

Avanceret stadie – "Unfit"

Et fase to studie undersøgte værdien af dels BV monoterapi og BV + darcabazin hos patienter over 60 år. I dette studie fandt man en 2-års PFS på ca. 50 % for BV+ darcabazin (66) . **(2b)** Til sammenligning er den varige effekt af BV monoterapi noget mere skuffende med en ORR på 92% og CR rate på 73%, men også en høj recidivrate og en median PFS på kun 10,5 mdr. (68)**. (2b)** ChlVPP kan også forsøges, med 5-års EFS og OS på henholdsvis 24 og 30% (75). **(2b)** ChlVPP er også afprøvet i et regime hvor det blev givet alternerede med AVD, hvilket da også medførte en væsentlig forbedring af effekten inkl. en 5-års EFS og OS på henholdsvis 52 og 67% (75). **(2b)** Endelig kan der også her benyttes enkeltstof kemoterapi eller best supportive care hos de mest svækkede patienter.

Anbefaling 8: Behandling af relaps eller primær behandlingsrefraktært klassisk Hodgkin lymfom hos yngre patienter, som er kandidater til højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation (HDT-ASCT)

Der anbefales HDT-ASCT standard behandling ved recidiv af cHL hos yngre patienter uden væsentlig co-morbiditet. (A)

Opnåelse af metabolisk CR vurderet ved PET-CT før HDT-ASCT er afgørende for prognosen. Det er derfor standard at foretage responsvurdering med PET-CT før HDT-ASCT. Hvis det ikke er muligt at opnå CR på første afprøvede reinduktions regime, kan forsøges med alternativt reinduktions regime, evt. med tillæg af Brentuximab Vedotin (BV) eller kombination af BV og PD1-hæmmer.

Strålebehandling kan overvejes ved beskeden sygdomsbyrde og/eller refraktær sygdom enten før eller efter HDT-ASCT. **(B)**

BV konsolidering efter HDT-ASCT bør overvejes og vurderes at være standard behandling ved tilstedeværelse af risikofaktorer (primær refraktær sygdom, hurtigt recidiv (< 1 år), samt ekstranodal sygdom ved recidiv efter 1. linje behandling). **(A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Hos patienter med recidiv af klassisk Hodgkin lymfom (cHL) efter 1. linje behandling, er behandlingseffekten af HDT-ASCT bedre end fornyet standard kemoterapi (76, 77). HDT-ASCT anbefales derfor som standard behandling, uafhængig af stadie ved recidiv, hos patienter i god almentilstand, uden væsentlig co-morbiditet og med en alder op til ca. 70år. **(1b)** For patienter med kemoterapifølsomt recidiv, kan der ved HDT-ASCT forventeligt opnås en progressionsfri overlevelse efter 3-4 år på ca. 60%, dog afhængig af tilstedeværelse risikofaktorer. Identificerede risikofaktorer for nedsat chance for helbredelse efter HDT-ASCT er primær refraktær sygdom, hurtigt recidiv (< 1 år), samt ekstranodal eller avanceret sygdom ved recidiv efter 1. linje behandling (78, 79). **(2b)**

Ved primær refraktær sygdom med manglende opnåelse af CR ved interim PET-CT, må der overvejes dosiseskalering ved den resterende del af 1. linje behandlingen (som beskrevet under afsnittene om 1. linje behandling). Ved primær refraktær sygdom efter endt 1. linje behandling er prognosen dårlig, HDT-ASCT er det bedst dokumenterede valg, hvor ca. 1/3 må forventes at kunne helbredes (80), dog formentlig højere hvis patienten behandles med Brentuximab Vedotin konsolidering (81). (**1b)**
Hvis det behandlingsrefraktære lymfom kan dækkes af strålebehandling, skal kurativt intenderet stråleterapi dog overvejes i stedet (82, 83). **(2b)**

Re-induktionsbehandling før HDT-ASCT: De 2 primære formål med re-induktionsbehandling er at opnå metabolisk CR (vurderet ved PET-CT) og obligatorisk er et sufficient stamcellehøst produkt forud for HDT-ASCT. Opnåelse af metabolisk CR er særdeles vigtigt, da en mangel på dette før HDT-ASCT medfører en ganske begrænset chance for at opnå blivende CR. Derfor anbefales at skifte til et anden re-induktionsregime, hvis CR ikke kan opnås med det først afprøvede regime (84). **(1b)**
Der findes ingen sammenlignende studier som dokumenterer det optimale valg af re-induktionsregime, traditionelt vælges mellem regimer som Dexamethason/ Cytarabin/ Cisplatin (DHAP), Ifosfamid/ Carboplatin/ Etoposid (ICE), Gemcitabin/ Vinorelbin/liposomal doxorubicin (GVD) eller Ifosfamid/Gemcitabin/Vinorelbin (IGEV), hvor fase II forsøg har vist sammenlignelige data med strukturel CR rater omkring 20% (vurderet ved CT-scanning), men der kan forventelig opnås højere frekvens af metabolisk CR.
De seneste år er der gennemført flere studier med Brentuximab Vedotin (BV) og PD1-inhibitorer, hvor disse enten er kombineret, BV-Nivolumab (85), eller BV er kombineret med kemoterapi som Bendamustin (86), ICE (87), DHAP (88) m.fl., som led i re-induktion. Hvor chancen for opnåelse af CR synes at være forøget betydeligt sammenlignet med kemoterapiregimerne alene. **(2b)** EMA har ikke godkendt PD1-inhibitorer eller BV til denne indikation, men i udvalgte situationer, kan det overvejes at opnå individuel tilladelse, af den regionale lægemiddelkomité, hvis CR ikke kan opnås ved et standard kemoterapi regime alene.

Strålebehandling i relation til HDT-ASCT er kun i ringe grad belyst. Der findes ingen prospektive, randomiserede studier. Der eksisterer en del retrospektive studier, der som oftest demonstrerer en god lokal kontrol i det strålebehandlede område. Nogle af studierne er også med en bedre progressionsfri overlevelse og bedre samlet overlevelse (89-93). På grund af studiernes retrospektive karakter er der en betydelig risiko for selektionsbias, formentlig fordi man har været mere tilbøjelig til at bruge strålebehandling ved f.eks. lav sygdomsbyrde.

Strålebehandling er en effektiv metode til at opnå lokal kontrol, og er blevet brugt til dette formål i forbindelse med HDT-ASCT på mange centre, men det drejer sig i sagens natur om selekterede patienter, og der er ret sparsom evidens i denne meget selekterede patientgruppe. ILROG har lavet guidelines baseret på den publicerede litteratur og egne erfaringer, der er tale om konsensusbeslutninger (94). **(2b)** Disse guidelines dækker forskellige scenarier afhængig af respons på re-induktionsbehandlingen og er værd at skele til i de specifikke situationer. De er dog ikke underbygget af randomiserede studier.

Strålebehandling bør som minimum overvejes, hvis der ikke opnås metabolisk CR på reinduktionsbehandlingen eller hvis der efter et HDT-forløb fortsat er PET-positiv restsygdom. I takt med, at mange behandlingsregimer for primær behandling af Hodgkin lymfom ikke omfatter strålebehandling bør man overveje, om strålebehandling kan være indiceret i en recidivsituation med eller uden samtidig HDT. Det skal desuden tages i betragtning at med moderne, højkonform strålebehandling vil der ofte være mulighed for at genbestråle i et allerede bestrålet område. Hvis overhovedet muligt bør man medtage alle de lokalisationer, hvor recidivet eller den refraktære sygdom opstod. Dette afhængig af hvor stor toxicitet det vurderes at medføre. Der anbefales en dosis på 30 Gy/15-20 fraktioner til sygdom i CR, 36-40Gy/18-20 fraktioner til sygdom i PR. Hvis der hos den samme patient er begge situationer i forskellige sites, kan man differentiere dosis sv.t. ovenstående. Strålebehandlingen kan gives før HDT-ASCT, fordelene ved det vil være, at patienten har mindst mulig sygdom før transplantationen og at man undgår at bestråle de transplanterede stamceller, men det kan betyde et lidt længere forløb før indgiften af stamceller og evt. flere bivirkninger ved transplantationen, om end det i vidt omfang kan undgås med moderne stråleteknik og accelereret behandling. Strålebehandlingen kan også gives efter HDT-ASCT, fordelen ved dette kan være, at den fulde effekt af den systemiske behandling er opnået, så strålevolumen og -dosis kan minimeres (94).

Opfølgning efter HDT-ASCT

Evaluerende PET-CT-scanning 2 mdr. efter HDT-ASCT er standard. Hvis denne viser CR skal behovet for konsoliderende Brentuximab Vedotin vurderes (se nedenfor) **(1b)**. Ved fortsat tegn på lymfomsygdom skal der, hvis muligt, foretages biopsi mhp. at dokumentere resistent sygdom. Resistent lymfom sygdom efter HDT-ASCT må, hvis teknisk muligt, forsøges strålebehandlet **(4)**.

Konsolidering efter HDT-ASCT

Patienter med klassisk (CD30+) HL med høj risiko for recidiv efter ASCT kan tilbydes konsolidering med op til 16 serier Brentuximab Vedotin (BV), 1,8 mg/kg kropsvægt **(1b)**. Denne rekommandation baseres på AETHERA studiet (95). Opdaterede resultater af dette studie viser at effekten af BV-konsolidering er længerevarende, med en bedring i PFS på 18-20% 5 år efter sidste patient i studiet blev randomiseret (81). Subgruppe analyse viser, at specielt patienter med 2 eller 3 risikofaktorer har en endnu større forbedring i PFS på ca. 30%. Perifer neuropati er den hyppigste bivirkning under- og efter BV-behandling, men hos næsten alle (90%), aftager eller forsvinder disse gener igen, på et tidspunkt efter BV er seponeret (81).
De risikofaktorer som i AETHERA studiet blev forbundet med forværret prognose efter HDT er:

1. Pt. ikke i CR efter induktionsbehandlingen før HDT-ASCT (vurderet ved PET-CT).
2. Relaps < 12 måneder efter 1 linje behandling eller primært refraktær sygdom.
3. Extranodal sygdom ved relaps efter 1. linje behandling.

Ved tilstedeværelse en eller flere risikofaktorer anbefales BV vedligeholdelses behandling. **(1b)**

Anbefaling 9: Behandling af recidiv af nodulær lymphocyte predominant Hodgkin lymfom

Ved mistanke om recidiv af NLPHL skal der altid tages biopsi, da transformering til aggressivt B-celle lymfom ikke er sjældent **(B)**

Lokaliseret recidiv kan behandles med strålebehandling **(C)**

Recidiv efter strålebehandling alene kan behandles med konventionel kemoterapi, f.eks. ABVD, CHOP eller Bendamustin, ofte i kombination med Rituximab, evt. kombineret med strålebehandling. **(C)**

Recidiv efter tidligere systemisk behandling kan behandles som ved klassisk Hodgkin lymfom. Sygdommen har undertiden et meget indolent forløb, og hvis der ikke er symptomer der kræver behandling, kan man vente og observere eller evt. give Rituximab som enkeltstof. **(C)**

Litteratur og evidensgennemgang

NLPHL har ofte et indolent forløb, evt. recidiver kommer ofte mange år efter primærbehandlingen. Da der imidlertid er ca. 15 % risiko for transformation til aggressivt B-celle lymfom, skal der altid foretages biopsi for at sikre at histologien fortsat er den samme.

Pga. sygdommens sjældenhed foreligger der ikke prospektive serier. En del patienter har et indolent forløb med tilbagevendende lokaliserede recidiver, som bør behandles med lokal strålebehandling eller Rituximab (32, 96, 97). **(4)** Patienter, der får recidiv inden for de første 24 måneder efter primær behandling, har dårligere prognose og bør behandles mere aktivt, evt. med HDT-ASCT (30). **(4)**

Anbefaling 10: Behandling af relaps eller refraktært klassisk Hodgkin lymfom hos patienter, der har gennemgået HDT-ASCT

Pembrolizumab anbefales til behandling af relaps/refraktær sygdom hos patienter der har gennemgået højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation **(A)**

For patienter der ikke tidligere har modtaget behandling med brentuximab vedotin og hvor pembrolizumab enten ikke er en mulighed eller ved relaps/progression efter denne anbefales brentuximab vedotin **(B)**

Nivolumab anbefales til patienter med relaps/refraktær sygdom efter højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation og behandling med brentuximab vedotin **(B)**

Hos patienter med avanceret sygdom der opnår fornyet remission efter PD-1 hæmmer eller brentuximab vedotin kan der, i udvalgte tilfælde, overvejes konsoliderende RIC allogen knoglemarvstransplantation **(C)**

Der bør undersøges for mulighed for deltagelse i protokolleret behandlingsforsøg **(A)**

Bendamustin monoterapi kan overvejes **(B)**

Hos patienter med lokaliseret sygdom der opnår fornyet remission efter brentuximab eller PD-1 hæmmer bør stråleterapi i ikke-tidligere strålebehandlede (evt. også i tidligere strålebehandlede) områder overvejes **(C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Hvis der ses bort fra KEYNOTE-204 studiet er en direkte sammenligning af behandlinger ikke foretaget. Evidensen er således langt overvejende non-randomiseret.

Konventionel enkeltstofskemoterapi og kombinationer af disse hos patienter i relaps efter ASCT har vist effekt. Yderst få opnår langvarig remission, 70-80 % vil være døde indenfor 5 år (98-101).

PD-1 hæmmere

Pembrolizumab

På baggrund af KEYNOTE-087 og KEYNOTE-204 opdaterede EMA i 2021 indikationen for anvendelse af pembrolizumab således at det anbefales til R/R sygdom efter HDT+ASCT uanset evt. tidligere anvendelse af BV.

I multi-kohorte, single-arm fase 2 studiet KEYNOTE-087 indgik patienter med sygdomsprogression efter HDT+ASCT uden efterfølgende BV-vedligeholdelse (ASCT-BV) og patienter med sygdomsprogression efter HDT+ASCT og BV-vedligeholdelse (ASCT+BV) (102, 103). Ved independent review fandtes for ASCT-BV-kohorten overall og komplet responsrate på hhv. 77 % og 26 %, for ASCT+BV-kohorten hhv. 73,3 % og 31,7 %. Median follow-up tid var 27,6 måneder. Median responsvarighed var 24,4 (ASCT-BV) og 22,1 måneder (ASCT+BV) og median PFS var 19,4 (ASCT-BV) og 16,4 måneder (ASCT+BV). Median responsvarighed blev ikke nået for CR-patienter i ASCT-BV-kohorten, men var 25 måneder for ASCT+BV. For patienter i PR var median responsvarighed 13,9 (ASCT-BV) og 19,5 måneder (ASCT+BV). Median OS blev ikke nået. For begge kohorter var 2 års OS blandt ptt i CR 100 %, for ptt. i PR var 2 års OS 87,7 % (ASCT-BV) og 94,3 % (ASCT+BV) (103). Der sås forbedring i patienternes livskvalitet bedømt ud fra EORTC QOL-C30 og EQ-5D (102). **(2b)**

KEYNOTE-204, hvor såvel tidligere HDT-behandlede som ikke-HDT-egnede patienter blev randomiseret til enten pembrolizumab eller BV, er omtalt i afsnittet om patienter der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation (104). I begge behandlingsarme havde 37 % af patienterne tidligere gennemgået HDT+ASCT-forløb. I den generelle studiepopulation og i subgruppen af tidl. HDT-behandlede sås forlænget median PFS hos pembrolizumab-behandlede sammenlignet med BV-behandlede. **(1b)**

Nivolumab

CheckMate 205 inkluderede 243 patienter med R/R sygdom efter ASCT +/- BV-behandling før/efter ASCT. Patienter blev inddelt i 3 kohorter: A) BV-naive (n=63), B) BV som salvage efter ASCT (n=80) og C) BV før

eller efter ASCT (n=100) (105, 106). Patienterne modtog nivolumab hver 2. uge indtil progression eller uacceptabel toxicitet, dog ophørte patienter i kohorte C med nivolumab hvis de havde været i CR i 1 år (n=7). ORR for hele studiepopulationen (ved independent review) var 69 % (CR 16 %). For kohorte A, B og C var ORR hhv. 65 %, 68 % og 73 % (CR 29 %, 13 % og 12 %), dvs. sammenlignelige responsrater uanset BV-status. Median follow-up var som helhed 18 måneder (19, 23 og 16 måneder). Median responsvarighed for kohorterne som helhed var 16,6 måneder (20,3, 15,9 og 14,5 måneder). Median PFS på tværs af kohorterne var 14,7 måneder (18,3, 14,7 og 11,9 måneder) men 22,2 måneder for CR-patienter (PR 15,1 måneder). 1 års OS var 92 % for hele studiepopulationen (93 %, 95 % og 90 %). Median OS blev ikke nået for nogle af kohorterne eller hos patienter med SD eller PD i studiepopulationen som helhed. Overlevelseskurverne for patienter i CR, PR og SD var stort set ens (1 års OS 100 %, 96 % og 97,8 %), derved antydende at selv patienter der ikke opnår et dybt respons kan have gavn af nivolumab. Forsøgsprotokollen blev senere ændret således at patienter med tegn på sygdomsprogression ved konventionelle kriterier men med fortsat klinisk gavn og god PS kunne fortsætte med behandling (”treatment beyond progression”, TBP) (105). Ved cutoff havde 130 patienter sygdomsprogression, 80 (62 %) fortsatte behandling med en median behandlingsvarighed på 5 måneder. 55 % af de evaluerbare patienter havde stabil sygdom eller reduktion af tumorbyrde. Mediantid til næste behandling var 20 måneder for hele TBP-populationen, 2 års OS var 87 %. Mht. patient-rapporterede oplysninger sås klinisk betydende forbedring ifht. EQ-5D VAS og EORTC QLQ-30 sv.t. uge 9 ift. Baseline (106). **(2b)**

På baggrund af CheckMate 205 studiet har EMA godkendt nivolumab til anvendelse ifm. R/R sygdom efter HDT+ASCT og behandling med BV.

Brentuximab vedotin

En direkte sammenligning af BV med konventionel kemoterapibaseret behandling ved R/R sygdom efter HDT+ASCT er ikke foretaget. Evidensen her er således non-randomiseret. En direkte sammenligning af BV overfor pembrolizumab er til gengæld foretaget i KEYNOTE-204 hvorfra data nyligt er publiceret og gennemgås separat i afsnittet vedr. pembrolizumab.

Et fase 2 studie undersøgte 102 patienter med R/R sygdom efter HDT+ASCT (107). Median tid til relaps efter ASCT var 6,7 måneder, 71 % fik relaps < 1 år efter ASCT, 56 % modtog mindst én behandlingslinje med salvage kemoterapi inden de fik BV. Median PFS og OS for hele populationen var hhv. 9,3 og 40,5 måneder. ORR var 75 % (CR 33 %, n=34). Median tid til respons var 5,7 uger overall, for CR 12 uger. Median responsvarighed var 6,7 måneder for alle der responderede, men den er ikke nået for patienter i CR (95 % C.I. 20,5 måneder – ikke estimerbar (2 - 71,6+)). For studiepopulationen som helhed var estimeret 5-års PFS og OS hhv. 22 % og 41 % (108), for patienter i CR hhv. 52 % og 64 % (median PFS og OS ikke nået). Med en median observationsperiode på 69,5 måneder var 15 patienter fortsat i remission ved studiets afslutning. 9/13 i CR (8,8 %) modtog ikke yderligere behandling hvilket kunne indikere en potentielt kurativ mulighed for et fåtal ved anvendelse af BV, de øvrige gik videre til allo-KMT. Der var ingen signifikant forskel på PFS hos ptt. i CR som gik videre til allo-KMT ifht ptt. der ikke gennemgik allo-KMT. Perifer neuropati var den hyppigst forekommende bivirkning (42 %) og blandt alle rapporterede bivirkninger den hyppigste årsag til dosisreduktion og til behandlingsophør. **(2b)**

For patienter der initialt responderer på BV men som senere får relaps er genbehandling en mulighed. Bartlett et al (109) undersøgte 21 patienter med tidligere respons på BV (20 vurderbare for respons). Alle patienter

havde modtaget ≥2 behandlingslinjer (inkl. BV). Median tid fra sidste BV-dosis i en tidligere behandlingslinje til ny behandling med BV var 8 måneder (2-45) og 6 patienter havde i mellemtiden modtaget anden systemisk behandling. ORR var 60 %, heraf 30 % CR. Median responsvarighed var overall 9,2 måneder (0-19,5), for ptt i CR 9,4 måneder. Median PFS var 9,9 måneder, median OS ikke nået ved studiets afslutning. **(2b)**

Allogen knoglemarvstransplantation

Myeloablativ allogen KMT er ikke indiceret pga. høj transplantations-relateret mortalitet (TRM) på mellem 48 og 61% (110).

Non-myeloablativ (NMA) allogen KMT er forbundet med mindre, men dog betydelig TRM (4-15 % ved dag 100 og efter 2-3 år 15-33 %). 3-4 års OS er på mellem 32 og 64 %, PFS på mellem 22 og 39 % (111-116).

En EBMT-baseret retrospektiv opgørelse af 285 patienter behandlet med RIC allogen KMT fra før BV og PD-1-hæmmere blev taget i brug undersøgte risikofaktorer for dårligere OS og PFS (116). Refraktær sygdom, dårlig PS og mandlig recipient/kvindelig donor var forbundet med dårligere 3-års OS (25 % ved tilstedeværelse af 1-2 risikofaktorer mod 56 % ved fravær af risikofaktorer). Relaps indenfor 6 mdr. efter HDT+ASCT var forbundet med yderst dårlig overlevelse.

Anvendelse af haploidentisk donor med post-transplantations cyclophosphamid (PTCy) er forbundet med lavere forekomst af kronisk graft-versus-host sygdom (GVHD) og lavere risiko for relaps sammenlignet med matched søskendedonor (117).

I PD-1-hæmmer æraen må indikationen for, og timingen af, allogen KMT nøje overvejes. Flere forhold gør sig gældende. Patienter i CR og PR kan godt opnå varigt respons jf. den forlængede follow-up af CheckMate 205 kohorten (105). PD-1-hæmmernes sikkerhedsprofil er betydelig mere favorable sammenlignet med allogen KMT. Dette taler for at lade patienten fortsætte på PD-1 hæmmer fremfor at anvende denne som bro til allogen KMT, med mindre der i horisonten ikke er åbenlyse regimer tilgængelige i tilfælde af svigt af PD-1 hæmmer - dette vil især gælde de allertungest behandlede patienter. Data fra LYSA har dog vist, at for patienter med utilstrækkeligt respons eller endog progressiv sygdom på PD-1 hæmmer behandling er det muligt at opnå nyt objektivt respons ved kemoterapi alene eller kemoterapi i kombination med PD-1 hæmmer (118). Behandling med PD-1 hæmmer er til gengæld også en mulighed efter allogen KMT.

En særlig problemstilling knytter sig til PD-1-hæmmer-behandlede patienter i forhold til allogen KMT. En gennemgang af tilgængelige publicerede studier vedrørende checkpoint inhibitor-behandling før allogen KMT, herunder til patienter med klassisk HL, finder øget risiko for GVHD ifht. historiske data (119). Ud af i alt 107 patienter (heraf 93 med cHL) modtog 91 patienter nivolumab mens 11 patienter modtog pembrolizumab. 8 patienter (7 %) udviklede hyperakut GVHD, 60 (56 %) udviklede akut GVHD mens 20 (29 %) udviklede kronisk GVHD. Af 20 dødsfald blev 12 (60 %) skønnet til at være GVHD-relaterede.

I CheckMate 205 indgik 243 patienter med R/R sygdom efter HDT+ASCT +/- BV-behandling før/efter ASCT som alle modtog nivolumab (105, 106). Af disse gik 44 patienter videre til allogen KMT. Median follow-up var kort, blot 5,5 måneder (2,9 - 11,8 måneder). Akut GVHD sås hos 21 patienter, herunder 10 med grad 3/4. Af 5 patienter med TRM havde 4 akut GVHD. Selv om forekomsten af akut GVHD og TRM syntes sammenlignelig i

forhold til historiske kontroller skal dette ses i lyset af selekteret population og median follow-up < 6 måneder. **(2b)**

Der henvises i øvrigt til Dansk Hæmatologisk Selskabs rekommandationer for knoglemarvstransplantation (http://www.hematology.dk).

Bendamustin

Bendamustin monoterapi ved relaps efter HDT+ASCT er undersøgt retrospektivt (120-123) og prospektivt (124), +/- forudgående BV-behandling, helt overvejende hos tungt behandlede patienter. ORR er typisk 50-60 % med CR 20-30 %, median responsvarighed overvejende < 6 måneder. Meget få patienter er progressionsfri efter 2 år (120, 122, 124). For en gruppe af patienter var det muligt at bringe dem videre til allogen KMT (120, 121, 124).

BV-bendamustin kombinationen er undersøgt retrospektivt (125) og prospektivt (126). I fase 1/2 studiet (126) behandledes 37 patienter i fase 2-delen, heraf 21 (57 %) tidligere HDT+ASCT-behandlede. 18 % havde grad 3-4 bivirkninger. ORR for hele populationen var 78 %, CR 43 %. Median responsvarighed var knap 4 måneder. Median PFS og OS blev ikke nået i fase 2-delen. Andenlinje behandling med BV-bendamustin efterfulgt af ASCT og/eller BV monoterapi er undersøgt i et fase 1/2 studie af overvejende yngre patienter (median 36 år) i god performance status (86, 127). 53/55 behandlede kunne vurderes for effekt med ORR 92 %, CR 74 %. 40 patienter (75,5 %) kunne gå videre til ASCT. Median follow-up som led i PFS-vurdering var 38,7 måneder, 3 års PFS var 67,1 % for patienter der gik videre til ASCT (40,4 % hvis ikke videre til ASCT). Median follow-up som led i OS-vurdering var 44,5 måneder, 3 års OS var 67,1 % for patienter der gik videre til ASCT (40,4 % hvis ikke videre til ASCT).

Gemcitabin

Gemcitabinholdig kombinationsbehandling er langt overvejende kun undersøgt hos ASCT-naive patienter. Et fase 1/2 studie fra CALGB vurderede gemcitabin kombineret med vinorelbine og pegyleret liposomal doxorubicin (GVD) (128). 40/91 havde tidligere gennemgået HDT+ASCT og ORR var her 75 % (CR 17 %) på den maksimalt tålte dosis. Median event-free survival var blot 8,5 måneder men 3 års OS for denne gruppe var 55 %.

Gemcitabin-oxaliplatin (GemOx) blev undersøgt i et retrospektivt studie af 24 patienter, heraf 10 patienter (42%) som var i relaps efter HDT+ASCT, ORR hos disse var 90% med 50% CR. 5 af disse patienter gik videre til allogen KMT (129).

Strålebehandling

Strålebehandling er en effektiv metode til opnåelse af lokal kontrol, og bør overvejes i alle situationer, hvor effektiv lokal kontrol er ønskelig (94). Det gælder f. eks. ved:

- Recidiver i et begrænset antal lokalisationer
- Recidiver med bulky sygdom (≥ 5 cm), specielt hvis respons på systemisk behandling har været beskedent

- Recidiver i områder, hvor det er kritisk at opnå lokal kontrol for at undgå affektion af kritiske normalvæv (f. eks. rygmarven, nerverødder, v. cava sup., luftveje)
- Lokal smertegivende sygdom

Target volumen for strålebehandlingen er helt afhængig af situationen. Hvis al sygdom på recidivtidspunktet kan bestråles, tilstræbes det. Stråledoser er afhængige af respons på systemisk behandling. Hvis der er opnået komplet remission gives 30 – 36 Gy, hvis der kun er opnået partiel eller ingen remission gives 36-40 Gy (94). Hvis strålebehandlingen anvendes i rent palliativt øjemed, tilstræbes det at anvende korte fraktioneringsregimer hvis det kan gøres med acceptabel toksicitet (130).

Anbefaling 11: Behandling af relaps/refraktær sygdom efter RIC allogen knoglemarvstransplantation

Mulighed for deltagelse i protokollerede forsøg skal undersøges **(A)**

For patienter med lokaliseret recidiv uden for tidligere strålefelter kan radioterapi overvejes **(C)**

Behandling med PD-1 hæmmer kan overvejes **(C)**

Behandling med brentuximab vedotin kan overvejes **(C)**

Donor lymfocyt infusion kan overvejes **(C)**

Litteratur og evidensgennemgang

PD-1 hæmmere

En retrospektiv undersøgelse af 20 tungt behandlede patienter med cHL der modtog nivolumab efter allogen-KMT viste ORR på 95 % hos 19 patienter evaluerbare for respons (9 i CR) (131). Median tid fra allo-KMT til progression var 8,5 måneder, 65 % af patienterne modtog anden behandling efter progression før nivolumab. Efter en median follow-up på 370 dage blev hverken median PFS eller OS nået. 12 måneders PFS 58,2 %, OS var 78,7 %. Kronisk GVHD sås ikke, ej heller opblussen af kronisk GVHD hos 4 patienter kendt med dette. 6 patienter (30 %) fik akut GVHD (alle efter en enkelt dosis nivolumab og alle inden for en uge), 2 af disse døde. Alle 6 patienter havde tidligere haft akut GVHD. Median tid mellem allo-KMT og påbegyndelse af nivolumab var signifikant kortere (8,5 [2-19] vs. 28,5 [7-111] måneder, p=0,0082) hos de patienter der udviklede nivolumab-induceret akut GVHD. Ved observationsperiodens ophør sås fortsat respons hos 3/6 trods immunsupprimerende behandling for GVHD.

Et andet retrospektivt studie omfattede 30 patienter med cHL (en med konkomitant follikulært lymfom) og 1 patient med follikulært lymfom, behandlet med nivolumab (n=28) eller pembrolizumab (n=3) for relaps efter allo-KMT (132). ORR var 79 % for 29 evaluerbare cHL-patienter (15 CR, 8 PR). Median tid fra allo-KMT til opstart af anti-PD-1 behandling var 2,2 år [4,8 måneder - 9 år]. Median follow-up tid var 428 dage efter første dosis af PD-1 hæmmer med 68 % (21/31) fortsat i live og sygdomsprogression hos 35 % (11/31) ved sidste

follow-up. Median PFS var 591 dage. 17 ud af 31 patienter (55 %) udviklede GVHD (6 akut, 4 overlap, 7 kronisk), heraf 16 ud af 17 efter højst 2 doser. Forud for anti-PD1 behandling havde GVHD optrådt hos 19 / 31 patienter, heraf 4 med akut GVHD - af disse oplevede 3 fornyet GVHD (1 akut, 2 overlap). Af 13 patienter kun med anamnese for kronisk GVHD før anti-PD-1 behandling, udviklede 9 GVHD. 5 patienter uden tidligere GVHD udviklede dette ifm. PD-1 hæmmer. GVHD var vanskeligt behandlelig og der var 8 dødsfald relateret til GVHD.

Konklusivt må gavn og risici ved PD-1 hæmning efter allogen KMT vejes op mod hinanden, særligt hos patienter med tidligere akut GVHD.

Brentuximab vedotin

Gopal et al undersøgte 25 patienter med relaps efter allogen KMT som alle blev behandlet med BV monoterapi (133). Disse patienter var tungt behandlede (median 9). 24 var evaluerbare, hos disse var ORR 50 % (CR 38 %). Median tid til respons var ca. 8 uger, median PFS var 7,8 måneder, median OS ikke nået.

Donor lymfocyt infusion

Ved donor lymfocyt infusion (DLI) er beskrevet klinisk respons hos ca. 40 % og CR/PR hos 29-32 % og ca. 25 % med varigt respons. DLI kan således overvejes hvis der ikke er behandlingskrævende GVHD og grundsygdommen forinden kan bringes i en stabil fase (116, 134).

Stråleterapi

Der kan bestråles mod symptomgivende områder eller mod områder hvor der er risiko for kompromittering af organfunktion (40, 94). **(4)** Afhængig af lokalisationen bør det tilstræbes at anvende kortvarige fraktioneringsregimer (130). **(5)**

Anbefaling 12: Behandling af relaps eller refraktært Hodgkin lymfom hos patienter, der ikke er kandidater til HDT-ASCT

Der anbefales pembrolizumab **(A)**

For patienter der har modtaget mindst to tidligere behandlingslinjer og hvor flerstofs kemoterapi ikke er en mulighed anbefales brentuximab vedotin **(B)**

Hos ældre patienter kan gemcitabin eller bendamustin monoterapi overvejes **(B)**

Der bør undersøges for mulighed for deltagelse i protokolleret forsøg **(A)**

Stråleterapi kan anvendes ved lokaliserede recidiver **(B)**, samt som palliativ behandling mod symptomgivende områder eller mod områder, hvor der er risiko for kompromittering af organfunktion **(C)**

Litteratur og evidensgennemgang

En direkte sammenligning af behandlinger er kun foretaget i KEYNOTE-204 studiet. Den øvrige evidens er non-randomiseret.

PD-1 hæmmere

Pembrolizumab

Pembrolizumab er pr. oktober 2020 godkendt af FDA til brug ved relaps / refraktær (R/R) sygdom hos voksne efter blot én tidligere behandling. På basis af KEYNOTE studierne omtalt nedenfor har EMA i februar 2021 ændret indikationen således at pembrolizumab nu anbefales til patienter som har modtaget ≥ 2 tidligere behandlinger hvor højdosis kemoterapi + autolog stamcelletransplantation (HDT+ASCT) ikke er mulighed. Således bortfalder kravet om forudgående behandling med brentuximab vedotin (BV).

Multi-kohorte, single-arm fase 2 studiet KEYNOTE-087 inkluderede bl.a. 81 patienter, som var refraktære overfor 2. linje behandling og efterfølgende havde svigt på BV, og som konsekvens heraf var vurderet ikke-egnede til HDT+ASCT (102, 103). Medianalderen var 40 (20-76) (18,5 % > 65 år), alle performance status (PS) 0-1. 96 % havde modtaget ≥ 3 behandlinger. Ved independent review fandtes for denne kohorte en ORR 66,7 % (CR 25,9 %). Median follow-up tid var 27,6 måneder, median responsvarighed og PFS var 11,1 måneder. For patienter i CR og PR var median responsvarighed hhv. 19,2 og 7,9 måneder. Vedvarende respons sås hos 8 (14,8 %). Median OS blev ikke nået. 2 års OS blandt patienter i CR var 100 %, for PR 90,4 %. Patienter i CR kunne ophøre med behandling og genoptage ved ny sygdomsaktivitet. 3/3 patienter der ophørte undervejs, gik i fornyet CR efter genoptagelse af behandlingen. På tværs af kohorter fra baseline til uge 12 sås numerisk forbedring i patienternes livskvalitet undersøgt ved EORTC QOL-C30 og EQ-5D. **(2b)**

Det randomiserede multicenter fase 3 studie KEYNOTE-204 inkluderede PS 0-1 patienter med R/R sygdom, som enten har gennemgået HDT+ASCT eller som ikke var skønnet egnede til dette (104). Patienter randomiseredes til pembrolizumab (n=148) eller BV (n=152) behandling, uagtet evt. tidl. behandling med BV (5 % af ITT-populationen) og der stratificeredes efter hvorvidt de tidligere har gennemgået HDT+ASCT eller ej og ud fra status efter 1. linje behandling (primært refraktær, tidligt relaps, sent relaps). Primære endepunkter er OS (ikke planlagt rapporteret i interim-analysen) og PFS ved blindet uafhængigt review. Sekundære endepunkter er bl.a. responsrater. I ITT-populationen (n=304) var medianalderen 35 (16 % var ≥ 65 år), 63 % var efter investigators skøn uegnede til HDT+ASCT (44 % pga. kemorefraktær sygdom, 8 % pga. alder). Af de 18 % som kun havde modtaget én tidligere behandling var alle vurderet uegnede til HDT+ASCT (38 % pga. kemorefraktær sygdom). Median tid fra randomisering til data cut-off var 25,7 måneder (median follow-up tid 24,7). ORR var 66 % (25 % CR) og 54 % (24 % CR) for hhv. pembrolizumab og BV-gruppen, men den estimerede forskel i respons var ikke signifikant. Median responsvarighed var 20,7 og 13,8 måneder for hhv. pembrolizumab og BV-gruppen. Signifikant forlænget median PFS sås i pembrolizumab-gruppen (13,2 vs 8,3 måneder) (HR 0,65, 95 % C.I. 0,48-0,88, p = 0,0027), og også i relevante subgrupper, herunder både hos HDT-uegnede og patienter, der var refraktære overfor 1. linje behandling. Hhv. 74 % og 96 % af pembrolizumab- og BV-behandlede ophørte med behandling, oftest pga. progression (39 % resp. 49 %) eller adverse event (AE) (14 % resp. 19 % overall, langt hovedparten behandlings-relateret). Alvorlige behandlingsrelaterede AE sås hos hhv. 16 % og 11 % af de pembrolizumab- og BV-behandlede patienter. Immunmedierede AE forekom hyppigere i pembrolizumab-armen (33 % vs 7 %). **(1b)**

Nivolumab

CheckMate 205 studiet vedr. nivolumab inkluderede ikke en separat kohorte af patienter som var refraktære overfor 2. linje behandling og med efterfølgende svigt på BV, og som konsekvens heraf var vurderet ikke-egnede til HDT+ASCT.

Det igangværende fase 3 studie CheckMate 812 studie omfatter patienter som enten er R/R efter HDT+ASCT, eller som er ikke-egnede til dette, med randomisering til enten BV eller BV+nivolumab.

Brentuximab vedotin

BV er godkendt til brug hos patienter der har modtaget ≥ 2 tidligere behandlingslinjer når HDT+ASCT eller kombinationskemoterapi ikke er en mulighed.

Et fase 4, single-arm, multicenter studie inkluderede 60 helt overvejende yngre patienter med R/R sygdom i god PS der alle havde modtaget ≥ 1 tidligere behandling og som ikke var egnede til HDT+ASCT eller til flerstofskemoterapi (135). Det primære endepunkt var ORR ved independent review, sekundære endepunkter var bl.a. responsvarighed, PFS ved independent review og OS. Årsager til ikke-egnethed var progression under 1. linje behandling (32 %), opblussen inden 90 dage efter opnåelse af CR/CRu ved kombinationskemoterapi og/eller stråleterapi (18 %), eller relaps efter ≥ 2 tidligere behandlinger, inklusive re-induktion inden planlagt HDT+ASCT (50 %). ORR i ITT-populationen var 50 %, 12 % i CR. Efter en median follow-up på 6,9 måneder var median PFS 4,8 måneder. Efter en median follow-up på 16,6 måneder blev median OS ikke nået, estimeret 12 måneders OS var 86 %. Nævneværdigt gik 47 % efterfølgende videre til ASCT selvom de ikke var vurderet egnede til dette ved inklusion. **(2b)**

Bröckelmann et al undersøgte retrospektivt 136 patienter ikke egnede til HDT+ASCT eller som havde frasagt sig dette (136). Gennemsnitsalderen var 67 år. Hyppigste årsager til ikke-egnethed var komorbiditet (73,5 %) og alder (56,6 %). 14,7 % frasagde sig ASCT mens 11,8 % havde refraktær sygdom som årsag til at ASCT blev fravalgt. 20 patienter fik BV som 2. linje behandling, mens resten fik det som ≥ 3. behandlingslinje. 54 % af patienterne havde stadium III-IV sygdom, 9,6 % havde bulky tumor og 61 % var PS ≥ 2. Median follow-up tid var 10,9 måneder (0,4 – 47 mdr.) fra påbegyndelse af BV. Median antal serier var 8. ORR var 74,3 %, 34,6 % i CR. Median PFS var 15,1 måneder, 1 års PFS var 52,1 %. Median OS var 17,8 måneder med 1 års OS 68,2 %. 51 ptt. døde i follow-up perioden, heraf var 33 dødsfald Hodgkin-relateret. Hyppigst rapporterede bivirkninger var hæmatologisk toxicitet og diarré. Perifer neuropati (PN) rapporteredes hos 9,6 % af patienterne, kun et fåtal i alvorlig grad. **(2b)**

Post-hoc analyseredes 20 patienter med R/R sygdom inkluderet i to fase 1 studier af BV der tillod inklusion af patienter der enten var ikke-egnede til HDT+ASCT eller som havde frasagt sig muligheden (137). Af ikke-egnede var 13 kemorefraktære, 2 var for gamle eller komorbide og 2 kunne ikke stamcellehøstes. Median alder var 31 år (4 patienter var ≥ 70 år). Median antal tidligere behandlinger var 3. 65 % af patienterne var refraktære overfor seneste behandling. 6 patienter responderede (heraf 4 som tidligere var vurderet kemorefraktære, 3 af disse gik videre til ASCT), heraf 2 i CR. Median responsvarighed blev ikke nået da kun én patient havde progredieret ved studiets afslutning. Censoreret responsvarighed variererede fra >6,8 måneder til <13,8 måneder, længst for de patienter der opnåede CR.

Brentuximab vedotin i kombination med bendamustin

I studier af BV-bendamustin til brug ifm. R/R sygdom var der overvejende tale om gennemsnitligt yngre studiepopulationer, i god PS, ikke tungt behandlede og kandidater til HDT+ASCT hvis ikke allerede gennemført (86, 125-127, 138). Et ikke-randomiseret fase 2 studie af patienter ≥ 60 år som ikke var egnede til eller havde frasagt sig standard 1. linje behandling viste at BV-bendamustin, trods høje responsrater (ORR 100 %, 88 % i CR), var for toxisk og blev afbrudt før tid (66). **(2b)**

Gemcitabin

Gemcitabin monoterapi blev undersøgt i flere, små studier af patienter der alle havde modtaget ≥ 2 tidligere behandlinger (139-141). ORR var 22 - 43 %, responsvarighed var kort. Non-hæmatologisk toxicitet var sjælden.

Moccia et al. undersøgte retrospektivt brug af gemcitabin i kombination med dexamethason og cisplatin (GDP) til 2. og senere linjebehandling af patienter med R/R DLBCL og klassisk Hodgkin (cHL) (142). I cHL-kohorten (n=83) var medianalderen 30 år (14–72), 59 % havde avanceret sygdom, 18 % var IPS ≥ 4, 36 % havde primært refraktær sygdom. 88 % modtog GDP som 2. linje behandling. Radiologisk responsevaluering var mulig hos 67 % af patienterne, ORR var 71 %, heraf 7 % CR/CRu. 73/83 var ved studiestart egnede til stamcelleterapi (efterfølgende gennemgik 69 ASCT og 1 allo-KMT). For de resterende 13 som ikke modtog stamceller efter GDP var 2 års PFS og OS hhv. 61% og OS 83% (for hele cHL-kohorten hhv. 58% and 85%). Toxicitetsdata var ikke tilgængelige. **(2b)**

Bendamustin

Bendamustin monoterapi er undersøgt i flere mindre studier.

Et fase 2 studie af Moskowitz et al (124) undersøgte 36 tungt behandlede patienter som enten ikke var kandidater til HDT+ASCT eller hvor der var svigt af denne behandling. Median antal behandlinger var 4 (1-17), alle var BV-naive. Medianalder var 34 år (21-75). Blandt 34 evaluerbare patienter var ORR 56 % (CR 35 %). Median responsvarighed var kort (5 måneder). Grad 3-4 trombocytopeni og neutropeni sås hos hhv 20 % og 8 %. **(2b)**

Øvrige enkeltstoffer

Foruden gemcitabin og bendamustin kan andre, ikke tidligere anvendte / krydsresistente enkeltstoffer afprøves som palliationsforsøg.

Flerstofs kemoterapiregimer

Hos skrøbelige patienter kan overvejes peroralt regime, f.eks. PECC (143) bestående af prednisolon (tidligere dexamethason), etoposid, chlorambucil og lomustin. Ved gennemgang af Scotland and Newcastle Lymphoma Groups patientdatabase identificeredes 92 langt overvejende yngre patienter der alle modtog PECC i 2. linje (144). 58 % opnåede CR med responsvarighed 3-47 mdr. Hos patienter < 60 år var ORR 46 % (19 % CR). **(2c)**

Strålebehandling

Strålebehandling er en effektiv metode til opnåelse af lokal kontrol, og bør overvejes i alle situationer, hvor effektiv lokal kontrol er ønskelig (94). Det gælder f.eks. ved:

- Recidiver i et begrænset antal lokalisationer
- Recidiver med bulky sygdom (≥ 5 cm), specielt hvis respons på systemisk behandling har været beskedent
- Recidiver i områder, hvor det er kritisk at opnå lokal kontrol for at undgå affektion af kritiske normalvæv (f.eks. rygmarven, nerverødder, v. cava sup., luftveje)
- Lokal smertegivende sygdom

Target volumen for strålebehandlingen er helt afhængig af situationen. Hvis al sygdom på recidivtidspunktet kan bestråles, tilstræbes det. Stråledoser er afhængige af respons på systemisk behandling. Hvis der er opnået komplet remission gives 30 – 36 Gy, hvis der kun er opnået partiel eller ingen remission gives 36-40 Gy (72). Hvis strålebehandlingen anvendes i rent palliativt øjemed, tilstræbes det at anvende korte fraktioneringsregimer hvis det kan gøres med acceptabel toksicitet (108).

Palliation

I den palliative situation anvendes behandlinger svarende til det, der er nævnt under Anbefaling 11 om behandling af relaps eller refraktært Hodgkin lymfom hos patienter, der ikke er kandidat til HDT-ASCT**. (A-C)**

Anbefaling 13: Responsevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling

Scanning efter afsluttet behandling	Ved evaluering af behandlingsrespons anbefales PET/CT cirka 4 til 8 uger efter afsluttet kemoterapi eller cirka 10-12 uger efter afsluttet strålebehandling **(B)** Der anbefales ingen opfølgende rutineskanninger til patienter, som har opnået CR **(C)** Fremmøder kan erstattet af PRO/telefon kontakt på individuel vurdering **(D)**
cHL:	Patienter med cHL i CR følges, afhængigt af individuelt skøn, med klinisk kontrol inkl. blodprøver 2-4 gange årligt det første år og herefter hver 6. måned i det andet år. efter 1. linjebehandling. Efter relapsbehandling følges patienterne i 4-5 år **(C)**

NLPHL:	Patienter med NLPHL i CR følges, afhængigt af individuelt skøn, med klinisk kontrol inkl. blodprøver 2-4 gange årligt i de 2 år efter 1. linjebehandling og herefter 1-2 gange årligt i 5-10 år **(C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Klassisk Hodgkin lymfom (cHL)

Patienter med klassisk Hodgkin lymfom følges i et struktureret ambulant forløb med kliniske kontroller hver 3-6. måned det første kontrolår, herefter hver 6 måned i det andet kontrolår. Der planlægges som udgangspunkt ikke rutinemæssig opfølgning herefter, idet patienter, der forbliver sygdomsfrie i 24 måneder (EFS24), har en fremragende prognose og meget lav risiko for senere recidiv (4) (145, 146).(B) Risikoen for sene recidiver er lav, men ikke ubetydelig, med en kumulativ incidens på 2,5 %, 4,3 % og 6,9 % efter henholdsvis 10, 15 og 20 år, når alle lymfomundertyper medregnes (35). **(5)**
Rutinemæssig billeddiagnostisk opfølgning (CT eller PET/CT) anbefales ikke. Den dansk-svenske populationsundersøgelse af Jakobsen et al. viste, at systematisk scanning i de første to år efter remission ikke forbedrede overlevelsen sammenlignet med klinisk opfølgning alene (147). Hyppig scanning medfører desuden unødig stråleeksponering, risiko for falsk-positive fund, patientangst og øgede sundhedsudgifter (4, 145, 147).**(4)** Kontrol bør derfor baseres på anamnese, objektiv undersøgelse og relevante laboratorieprøver, mens billeddiagnostik forbeholdes klinisk mistanke om recidiv. Langtidsopfølgning uden for hæmatologisk regi kan efter behov iværksættes med fokus på behandlingens sene bivirkninger, herunder kardiovaskulær sygdom og sekundære maligniteter, tilpasset individuelle risikofaktorer og tidligere behandling (145).**(5)**

Nodulær lymfocyt-domineret Hodgkin lymfom (NLPHL)
NLPHL har typisk et indolent forløb med risiko for meget sene recidiver (>10–15 år) og for transformation til diffust storcellet B-cellelymfom. Patienter bør derfor følges i et længerevarende forløb, ofte med årlige kliniske kontroller efter de første to år.**(5)** I overensstemmelse med internationale anbefalinger bør rutinemæssig billeddiagnostik (CT eller PET/CT) ikke anvendes, da der ikke er dokumenteret gevinst ved systematisk scanning. I stedet anbefales kontrol med fokus på symptomer, kliniske fund og laboratorieprøver, mens billeddiagnostik kun udføres ved mistanke om recidiv eller transformation (37).**(5)**

4. Referencer

1. Haematolymphoid Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Part B, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer2024.
2. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32(27):3048-58.
3. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(36):4508-14.
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.
5. 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(21):1506-14.
6. Andre MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017;35(16):1786-94.
7. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2019;37(31):2835-45.
8. 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.
9. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(17):1598-607.
10. Santarsieri A, Mitchell E, Pham MH, Sanghvi R, Jablonski J, Lee-Six H, et al. The genomic and clinical consequences of replacing procarbazine with dacarbazine in escalated BEACOPP for Hodgkin lymphoma: a retrospective, observational study. Lancet Oncol. 2025;26(1):98-109.
11. Hude I, Golubić AT, Bašić-Kinda S, Lelas A, Ivek I, Markotić H, et al. Bone Mineral Density in Hodgkin Lymphoma Patients Treated with Escalated Beacopp: Focus on Steroid Administration and Age-Related Effects. Blood. 2024;144(Supplement 1):2337-.
12. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. Radiother Oncol. 2006;79(3):270-7.
13. Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, Beaudre A, Blanchard P, el Nemr M, et al. 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(4):1522-7.

14. Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, et al. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold. Acta Oncol. 2015;54(1):60-6.
15. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. 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(4):854-62.
16. Dabaja BS, Hoppe BS, Plastaras JP, Newhauser W, Rosolova K, Flampouri S, et al. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. Blood. 2018;132(16):1635-46.
17. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2007;357(19):1916-27.
18. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. J Clin Oncol. 2012;30(9):907-13.
19. Gillessen S, Plutschow A, Fuchs M, Markova J, Greil R, Topp MS, et al. Intensified treatment of patients with early stage, unfavourable Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a randomised, international phase 3 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG HD14). Lancet Haematol. 2021;8(4):e278-e88.
20. Federico M, Fortpied C, Stepanishyna Y, Gotti M, van der Maazen R, Cristinelli C, et al. Long-Term Follow-Up of the Response-Adapted Intergroup EORTC/LYSA/FIL H10 Trial for Localized Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2024;42(1):19-25.
21. Borchmann P, Plutschow A, Kobe C, Greil R, Meissner J, Topp MS, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(2):223-34.
22. Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, Lundemann M, van der Kaaij MA, Ramadan S, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. Lancet Haematol. 2015;2(11):e492-502.
23. Evens AM, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. Br J Haematol. 2013;161(1):76-86.
24. Boll B, Gorgen H, Fuchs M, Pluetschow A, Eich HT, Bargetzi MJ, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. J Clin Oncol. 2013;31(12):1522-9.
25. McKeage MJ, Evans BD, Atkinson C, Perez D, Forgeson GV, Dady PJ. Carbon monoxide diffusing capacity is a poor predictor of clinically significant bleomycin lung. New Zealand Clinical Oncology Group. J Clin Oncol. 1990;8(5):779-83.
26. Boll B, Goergen H, Behringer K, Brockelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. Blood. 2016;127(18):2189-92.
27. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016;374(25):2419-29.

28. Barrett A, Shah N, Chadwick A, Burns D, Burton C, Cutter DJ, et al. Assessment of fitness for bleomycin use and management of bleomycin pulmonary toxicity in patients with classical Hodgkin lymphoma: A British Society for Haematology Good Practice Paper. Br J Haematol. 2025;206(1):74-85.
29. Binkley MS, Rauf MS, Milgrom SA, Pinnix CC, Tsang R, Dickinson M, et al. Stage I-II nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a multi-institutional study of adult patients by ILROG. Blood. 2020;135(26):2365-74.
30. Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, Sasse S, Baues C, Boll B, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma Treated in the HD7 to HD15 Trials: A Report From the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2020;38(7):698-705.
31. Wirth A, Yuen K, Barton M, Roos D, Gogna K, Pratt G, et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. Cancer. 2005;104(6):1221-9.
32. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2014;32(9):912-8.
33. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. Blood. 2003;101(11):4285-9.
34. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rudiger T, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Blood. 2008;111(1):109-11.
35. Andersen MD, Hamilton-Dutoit S, Modvig L, Vase M, Christiansen I, Christensen JH, et al. Late recurrence of lymphoid malignancies after initial treatment for Hodgkin lymphoma - A study from the Danish Lymphoma Registry. Br J Haematol. 2022;198(1):50-61.
36. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, Medeiros LJ, Lai CM, Oki Y, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood. 2017;130(4):472-7.
37. Shankar A, Hall GW, McKay P, Gallop-Evans E, Fielding P, Collins GP. Management of children and adults with all stages of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - All StAGEs: A consensus-based position paper from the Hodgkin lymphoma subgroup of the UK National Cancer Research Institute. Br J Haematol. 2022;197(6):679-90.
38. Robin A, Owen C, Perry S, Street L, Chua N, Stewart D, et al. Efficacy and Safety of Bendamustine-Rituximab for Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma. Eur J Haematol. 2025;115(3):260-5.
39. Borchmann S, Joffe E, Moskowitz CH, Zelenetz AD, Noy A, Portlock CS, et al. Active surveillance for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood. 2019;133(20):2121-9.
40. Wirth A, Mikhaeel NG, Aleman BMP, Pinnix CC, Constine LS, Ricardi U, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;107(5):909-33.
41. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. J Clin Oncol. 2009;27(5):805-11.
42. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(4):331-44.

43. Engert A, Goergen H, Markova J, Pabst T, Meissner J, Zijlstra JM, et al. Reduced-Intensity Chemotherapy in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Results of the Open-Label, International, Randomised Phase 3 HD15 Trial by the German Hodgkin Study Group. Hemasphere. 2017;1(1):e5.
44. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled H, Casasnovas O, et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score >/= 3, High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. J Clin Oncol. 2016;34(17):2028-36.
45. Mounier N, Brice P, Bologna S, Briere J, Gaillard I, Heczko M, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles >/= 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. Ann Oncol. 2014;25(8):1622-8.
46. Andre MPE, Carde P, Viviani S, Bellei M, Fortpied C, Hutchings M, et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. Cancer Med. 2020;9(18):6565-75.
47. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2013;14(10):943-52.
48. Gallamini A, Tarella C, Viviani S, Rossi A, Patti C, Mule A, et al. Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles: Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. J Clin Oncol. 2018;36(5):454-62.
49. Stephens DM, Li H, Schoder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. Blood. 2019;134(15):1238-46.
50. Hutchings M. PET-adapted treatment of Hodgkin lymphoma. Blood. 2019;134(15):1200-1.
51. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al. 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;390(10114):2790-802.
52. Kobe C, Goergen H, Baues C, Kuhnert G, Voltin CA, Zijlstra J, et al. Outcome-based interpretation of early interim PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood. 2018;132(21):2273-9.
53. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019;20(2):202-15.
54. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. Positron Emission Tomography-Driven Strategy in Advanced Hodgkin Lymphoma: Prolonged Follow-Up of the AHL2011 Phase III Lymphoma Study Association Study. J Clin Oncol. 2022:JCO2101777.
55. Hutchings M, Radford J, Ansell SM, Illes A, Sureda A, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in patients with advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma: A prespecified subgroup analysis of high-risk patients from the ECHELON-1 study. Hematol Oncol. 2021;39(2):185-95.
56. Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, Alekseev S, Illes A, Picardi M, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021;8(6):e410-e21.

57. Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-Danecka M, Kim WS, Gallamini A, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2022;387(4):310-20.
58. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2024;404(10450):341-52.
59. Ferdinandus J, Kaul H, Fosså A, Hüttmann A, Keil F, Ko Y-D, et al. PET-Guided Brecadd in Older Patients with Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Results of the Phase 2 Part of the GHSG HD21 Trial. Blood. 2024;144(Supplement 1):568-.
60. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, Li H, Rutherford SC, Evens AM, et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2024;391(15):1379-89.
61. Wongso D, Fuchs M, Plutschow A, Klimm B, Sasse S, Hertenstein B, et al. Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group. J Clin Oncol. 2013;31(22):2819-24.
62. Kolstad A, Nome O, Delabie J, Lauritzsen GF, Fossa A, Holte H. Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 2007;48(3):570-6.
63. Lockney NA, Yang JC. Radiation Therapy for Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. Adv Radiat Oncol. 2020;5(5):809-16.
64. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, et al. 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(10):3989-94.
65. Carter J, David KA, Kritharis A, Evens AM. Current Treatment Options for Older Patients with Hodgkin Lymphoma. Curr Treat Options Oncol. 2020;21(5):42.
66. Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, Cline VJM, Patel Donnelly D, Flynn PJ, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged >/=60 years with HL. Blood. 2017;130(26):2829-37.
67. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, Fanale M, Smith SM, Jovanovic BD, et al. Multicenter Phase II Study of Sequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients With Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2018;36(30):3015-22.
68. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, Chen R, Olsen G, Boccia RV, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. Blood. 2015;126(26):2798-804.
69. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2010;116(24):5103-10.
70. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;363(7):640-52.
71. Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A, Adamo F, Bertini M, Cavalieri E, et al. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. Ann Oncol. 2004;15(1):123-8.
72. Zallio F, Tamiazzo S, Monagheddu C, Merli F, Ilariucci F, Stelitano C, et al. Reduced intensity VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). Br J Haematol. 2016;172(6):879-88.

73. Feltl D, Vitek P, Zamecnik J. Hodgkin's lymphoma in the elderly: the results of 10 years of follow-up. Leuk Lymphoma. 2006;47(8):1518-22.
74. Boll B, Fossa A, Goergen H, Kamper P, Leppa S, Molin D, et al. B-CAP (Brentuximab Vedotin, Cyclophosphamide, Doxorubicin and predniso(lo)Ne) in older patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: results of a phase II intergroup trial By the German Hodgkin study group (GHSG) and the Nordic Lymphoma group (NLG). . Oncology research and treatment. 2019;42(Suppl. 4):161.
75. Weekes CD, Vose JM, Lynch JC, Weisenburger DD, Bierman PJ, Greiner T, et al. Hodgkin's disease in the elderly: improved treatment outcome with a doxorubicin-containing regimen. J Clin Oncol. 2002;20(4):1087-93.
76. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet. 1993;341(8852):1051-4.
77. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002;359(9323):2065-71.
78. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12(10):1065-72.
79. Sureda A, Constans M, Iriondo A, Arranz R, Caballero MD, Vidal MJ, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. Ann Oncol. 2005;16(4):625-33.
80. Constans M, Sureda A, Terol MJ, Arranz R, Caballero MD, Iriondo A, et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. Ann Oncol. 2003;14(5):745-51.
81. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood. 2018;132(25):2639-42.
82. Campbell B, Wirth A, Milner A, Di Iulio J, MacManus M, Ryan G. Long-term follow-up of salvage radiotherapy in Hodgkin's lymphoma after chemotherapy failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(5):1538-45.
83. Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M, et al. 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(7):1522-9.
84. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. Blood. 2012;119(7):1665-70.
85. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, Vose JM, Ramchandren R, Feldman TA, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018;131(11):1183-94.

86. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, Caimi P, Agura E, Matous J, et al. Three-year outcomes with brentuximab vedotin plus bendamustine as first salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2020;189(3):e86-e90.
87. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(3):284-92.
88. Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra JM, Plattel WJ, Morschhauser F, Lugtenburg PJ, et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. Haematologica. 2021;106(4):1129-37.
89. Biswas T, Culakova E, Friedberg JW, Kelly JL, Dhakal S, Liesveld J, et al. Involved field radiation therapy following high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant benefits local control and survival in refractory or recurrent Hodgkin lymphoma. Radiother Oncol. 2012;103(3):367-72.
90. Kahn S, Flowers C, Xu Z, Esiashvili N. Does the addition of involved field radiotherapy to high-dose chemotherapy and stem cell transplantation improve outcomes for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(1):175-80.
91. Poen JC, Hoppe RT, Horning SJ. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's disease: the impact of involved field radiotherapy on patterns of failure and survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;36(1):3-12.
92. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018;131(15):1689-97.
93. Wendland MM, Asch JD, Pulsipher MA, Thomson JW, Shrieve DC, Gaffney DK. The impact of involved field radiation therapy for patients receiving high-dose chemotherapy followed by hematopoietic progenitor cell transplant for the treatment of relapsed or refractory Hodgkin disease. Am J Clin Oncol. 2006;29(2):189-95.
94. Constine LS, Yahalom J, Ng AK, Hodgson DC, Wirth A, Milgrom SA, et al. The Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(5):1100-18.
95. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. 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(9980):1853-62.
96. Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Blood. 2013;122(26):4182-8.
97. Spinner MA, Varma G, Advani RH. Modern principles in the management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2019;184(1):17-29.
98. Kallam A, Armitage JO. Current and emerging treatment options for a patient with a second relapse of Hodgkin's lymphoma. Expert Rev Hematol. 2018;11(4):293-300.
99. Martinez C, Canals C, Sarina B, Alessandrino EP, Karakasis D, Pulsoni A, et al. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. Ann Oncol. 2013;24(9):2430-4.

100. Moskowitz AJ, Perales MA, Kewalramani T, Yahalom J, Castro-Malaspina H, Zhang Z, et al. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2009;146(2):158-63.
101. von Tresckow B, Muller H, Eichenauer DA, Glossmann JP, Josting A, Boll B, et al. Outcome and risk factors of patients with Hodgkin Lymphoma who relapse or progress after autologous stem cell transplant. Leuk Lymphoma. 2014;55(8):1922-4.
102. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(19):2125-32.
103. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. Blood. 2019;134(14):1144-53.
104. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2021;22(4):512-24.
105. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol. 2018;36(14):1428-39.
106. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. 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(9):1283-94.
107. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(18):2183-9.
108. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2016;128(12):1562-6.
109. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, Brice P, Gopal A, Smith SE, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. J Hematol Oncol. 2014;7:24.
110. Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, et al. 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(3):455-62.
111. Armand P, Kim HT, Ho VT, Cutler CS, Koreth J, Antin JH, et al. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(4):418-25.
112. Devetten MP, Hari PN, Carreras J, Logan BR, van Besien K, Bredeson CN, et al. Unrelated donor reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(1):109-17.
113. Johansson JE, Remberger M, Lazarevic V, Hallbook H, Wahlin A, Kimby E, et al. 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(6):870-5.
114. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. 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(2):310-7.
115. Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, Cavet J, Hunter A, Parker A, et al. 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(9):765-70.
116. Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. Haematologica. 2009;94(2):230-8.
117. Ahmed S, Kanakry JA, Ahn KW, Litovich C, Abdel-Azim H, Aljurf M, et al. Lower Graft-versus-Host Disease and Relapse Risk in Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Haploidentical versus Matched Sibling Donor Reduced-Intensity Conditioning Transplant for Hodgkin Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(9):1859-68.
118. Rossi C, Gilhodes J, Maerevoet M, Herbaux C, Morschhauser F, Brice P, et al. Efficacy of chemotherapy or chemo-anti-PD-1 combination after failed anti-PD-1 therapy for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: A series from Lysa centers. Am J Hematol. 2018.
119. Ijaz A, Khan AY, Malik SU, Faridi W, Fraz MA, Usman M, et al. Significant Risk of Graft-versus-Host Disease with Exposure to Checkpoint Inhibitors before and after Allogeneic Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(1):94-9.
120. Corazzelli G, Angrilli F, D'Arco A, Ferrara F, Musto P, Guarini A, et al. Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2013;160(2):207-15.
121. El Cheikh J, Massoud R, Haffar B, Fares E, Mahfouz R, Jisr T, et al. Bendamustine as a bridge to allogeneic transplant in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who failed salvage brentuximab vedotin postautologous peripheral blood stem cell transplantation. Leuk Lymphoma. 2017;58(11):2745-7.
122. Ghesquieres H, Stamatoullas A, Casasnovas O, Morschhauser F, Gyan E, Gabarre J, et al. Clinical experience of bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a retrospective analysis of the French compassionate use program in 28 patients. Leuk Lymphoma. 2013;54(11):2399-404.
123. Zinzani PL, Vitolo U, Viviani S, Corradini P, Motta G, Tani M, et al. Safety and efficacy of single-agent bendamustine after failure of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory hodgkin's lymphoma: experience with 27 patients. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(7):404-8.
124. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Jr., Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013;31(4):456-60.
125. Iannitto E, Romano A, Scalzulli PR, Bonanno V, Scalone R, Chiarenza A, et al. Brentuximab vedotin in association with bendamustine in refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. A retrospective real-world study. Eur J Haematol. 2020;104(6):581-7.

126. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, Amengual JE, Deng C, Kalac M, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2018;19(2):257-66.
127. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, Caimi P, Agura E, Matous J, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018;132(1):40-8.
128. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. Ann Oncol. 2007;18(6):1071-9.
129. Gutierrez A, Rodriguez J, Martinez-Serra J, Gines J, Paredes P, Garcia F, et al. Gemcitabine and oxaliplatinum: an effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma. Onco Targets Ther. 2014;7:2093-100.
130. Yahalom J, Dabaja BS, Ricardi U, Ng A, Mikhaeel NG, Vogelius IR, et al. ILROG emergency guidelines for radiation therapy of hematological malignancies during the COVID-19 pandemic. Blood. 2020;135(21):1829-32.
131. Herbaux C, Gauthier J, Brice P, Drumez E, Ysebaert L, Doyen H, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. Blood. 2017;129(18):2471-8.
132. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, Armand P, Flowers ME, Merryman R, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. Blood. 2017;130(2):221-8.
133. Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, Berryman RB, Advani RH, Chen R, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2012;120(3):560-8.
134. Peggs KS, Anderlini P, Sureda A. Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2008;143(4):468-80.
135. Walewski J, Hellmann A, Siritanaratkul N, Ozsan GH, Ozcan M, Chuncharunee S, et al. Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy. Br J Haematol. 2018;183(3):400-10.
136. Brockelmann PJ, Zagadailov EA, Corman SL, Chirikov V, Johnson C, Macahilig C, et al. Brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who are Ineligible for autologous stem cell transplant: A Germany and United Kingdom retrospective study. Eur J Haematol. 2017;99(6):553-8.
137. Forero-Torres A, Fanale M, Advani R, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Kennedy DA, et al. Brentuximab vedotin in transplant-naive patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. Oncologist. 2012;17(8):1073-80.
138. Kalac M, Lue JK, Lichtenstein E, Turenne I, Rojas C, Amengual JE, et al. Brentuximab vedotin and bendamustine produce high complete response rates in patients with chemotherapy refractory Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2018;180(5):757-60.
139. Venkatesh H, Di Bella N, Flynn TP, Vellek MJ, Boehm KA, Asmar L. Results of a phase II multicenter trial of single-agent gemcitabine in patients with relapsed or chemotherapy-refractory Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma. 2004;5(2):110-5.
140. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol. 2000;18(13):2615-9.

141. Zinzani PL, Bendandi M, Stefoni V, Albertini P, Gherlinzoni F, Tani M, et al. Value of gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease patients. Haematologica. 2000;85(9):926-9.
142. Moccia AA, Hitz F, Hoskins P, Klasa R, Power MM, Savage KJ, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2017;58(2):324-32.
143. 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(4):301-5.
144. Proctor SJ, Lennard AL, Jackson GH, Jones GL, Lewis J, Wilkinson J, et al. The role of an all-oral chemotherapy containing lomustine (CCNU) in advanced,fs progressive Hodgkin lymphoma: a patient-friendly palliative option which can result in long-term disease control. Ann Oncol. 2010;21(2):426-8.
145. Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. Lancet. 2021;398(10310):1518-27.
146. Biccler JL, Glimelius I, Eloranta S, Smeland KB, Brown PN, Jakobsen LH, et al. Relapse Risk and Loss of Lifetime After Modern Combined Modality Treatment of Young Patients With Hodgkin Lymphoma: A Nordic Lymphoma Epidemiology Group Study. J Clin Oncol. 2019;37(9):703-13.
147. Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, Linderoth J, Mylam KJ, Molin D, et al. No survival benefit associated with routine surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-based observational study. Br J Haematol. 2016;173(2):236-44.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er benyttet søgning og udvælgelse af relevante studier fra pubmed (seneste søgning udført i februar 2025) Relevante artikler er gennemgået af arbejdsgruppen.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået forfatterne. Hver enkelt forfatter har gennemgået litteraturen indenfor det kapitel som man har haft hovedansvaret for. Der er lagt vægt på review artikler og randomiserede studier med betydning for behandlingsvalg, hvor det har været tilgængeligt.
Se søgestrategi i bilag 1.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af HL udvalget under DLG, tiltrådt i nuværende form i december 2025. Der er ud fra den angivne evidens vurderet fordele og ulemper ved de forskellige behandlinger.

Interessentinvolvering

Der har ikke været eksterne parter involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring

Denne retningslinje har ikke været i ekstern høring udenfor DLG.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Den kliniske retningslinje har været forelagt bestyrelsen for den nationale lymfomgruppe gruppe DLG i december 2025.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Retningslinjefunktionen i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut d. 24. marts 2026.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anvendelse af BV som led i A-AVD eller BRECADD (anbefaling 5) og anvendelse af nivolumab som led i N-AVD (anbefaling 5 og 7) vil udløse en betydelig merudgift, og sådan anvendelse skal foregå i henhold til regionale retningslinjer herfor.

Behov for yderligere forskning

Langt størstedelen af behandlinger af HL baseres på solid evidens fra randomiserede studier eller solide, prospektive ikke-randomiserede studier (evidensniveau A eller B). De væsentlige undtagelser er:
1) Behandling af patienter med NLP HL, hvor der på grund af sygdommens sjældne karakter ikke foreligger randomiserede studier og hvor evidensniveauet derfor generelt er lavt (B-D).
2) Behandling af ældre patienter og patienter med betydelig komorbiditet, hvor evidensniveauet på samme måde er lavere (B-D).

3) Behandling af patienter med relaps eller refraktær sygdom og tre eller flere tidligere behandlingslinjer, hvor anbefalingerne heller ikke bygger på randomiserede studier (evidensniveau B-C).

Forfattere og habilitet

- Martin Hutchings, afdeling for blodsygdomme, Rigshospitalet (formand)
    - Interessekonflikter: Honorarer fra Abbvie, AstraZeneca, Genmab, Johnson&Johnson, Merck, Roche og Takeda. Forskningsstøtte (til afdelingen) fra Abbvie, AstraZeneca, Bristol Myers-Squibb, Genentech, Genmab, Johnson&Johnson, Merck, Novartis, Roche og Takeda.
- Thor Høyer, hæmatologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
    - Interessekonflikter: Ingen
- Peter Kamper, afdelingen for blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital
    - Interessekonflikter: Deltaget i advisory board for Takeda.
- Jacob Haaber Christensen, hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital
    - Interessekonflikter: Forskningsstøtte (til afdelingen) fra Takeda, Deltaget i advisory board for Takeda og Johnson&Johnson.
- Rasmus Bo Dahl-Sørensen, hæmatologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital Roskilde
    - Interessekonflikter: Ingen
- Hanne Krogh Rose, kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
    - Interessekonflikter: Ingen
- Maria Kefala, afdeling for patologi, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
    - Interessekonflikter: Ingen

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Samarbejdet med medicinalindustrien omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Plan for opdatering

Næste større revision af retningslinjerne for Hodgkin lymfom planlægges udført senest december 2027. Medlemmerne af HL udvalget under DLG holder sig løbende informeret om den nyeste udvikling og tager løbende stilling til behov for eventuelle justeringer af den aktuelle retningslinjer.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Diagnostik og behandlingen af maligne lymfomer, inklusiv HL, registreres løbende i den landsdækkende kvalitetsdatabase LYFO. I årsrapporterne er indikatorerne udviklet til at monitorere udredning og behandling af sygdommen. Sammen med kræftpakkeforløbende visualiseres evt. forskelle de enkelte afdelinger imellem. Dansk lymfomgruppe vurderer løbende behov for indikatorer, og det forventes at der vil ske udskiftning af enkelte indikatorer som kan sætte fokus andre steder i patientforløbene. Det anbefales fortsat at monitorere overlevelsen, og mortaliteten idet de afspejler det samlede resultat af behandlingen på de enkelte afdelinger, og afvigelser har historisk set ført til audit af patientgrundleget mhp. at evaluere om patienterne er behandlet efter gældende forskrifter.

7. Bilag

Bilag 1 – Forkortelser

Forkortelser	
A-AVD	Adcetris, adriamycin, vinblastine, dacarbazin
ABVD	Adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazin
AE	Adverse event
AML	Akut myeloid leukæmi
ASCT	Autolog stamcelle transplantation
BEACOPPesc	Eskaleret bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vincristin, procarbazin, prednison
BRECADD	Eskaleret brentuximab vedotin, etoposid, cyklofosfamid, adriamycin, dacarbazin, dexametason
BV	Brentuximab vedotin
cHL	Klassisk Hodgkin lymfom
ChlVPP	Chlorambucil, vinblastin, procarbazine, prednison
CHOP	Cyklofosfamid, adriamycin, vincristin, prednison
CMR	Komplet metabolisk remission
CR	Komplet remission
CRu	Komplet remission
CS	Clinical stage
CT	Computer tomografi
DCPT	Dansk Center for Partikelterapi
DHAP	Dexamethason, cytarabin, cisplatin
EBV	Epstein-Barr virus
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDG	Fluorodeoxyglucose

GDP	Gemcitabin, dexamethason, cisplatin
GHSG	German Hodgkin study group
GVD	Gemcitabin, vinblastin, liposomalt doxorubicin
GVHD	Graft versus host disease
Gy	Gray (= J/kg)
HDT	Højdosis terapi
HL	Hodgkin lymfom
ICE	Ifosfamid, carboplatin, etoposid
IFRT	Involved field radioterapi
IGEV	Ifosfamid, gemcitabin, vinorelbine, prednison
ILROG	International Lymphoma Radiation Oncology Group
INRT	Involved node radioterapi
iPET	Interim positron emission tomography
ISRT	Involved site radioterapi
IPS	International prognostisk score
KMT	Knoglemarvstransplantation
LP	Lymphocyte predominant
MDS	Myelodysplastisk syndrom
MDT	Multidisciplinær teamkonference
mPFS	Modificeret progressionsfri overlevelse
N-AVD	Nivolumab, adriamycin, vinblastine, dacarbazin
NLPHL	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymfom
NORDCAN	Association of the Nordic Cancer Registries Database
NS	Nodulær sclerose
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PECC	Prednisolon, etoposid, chlorambucil, CCNU

PET	Positron emission tomography
PET2	PET-scanning efter to serier kemoterapi
PFS	Progressionsfri overlevelse
PR	Partiel remission
QOL	Quality of life
RIC	Reduced intensity conditioning
R/R	Relapsed/refractory
SD	Stable disease
TRM	Treatment related mortality
VEPEMB	Vinblastin, cyklofosfamid, procarbazine, prednison, etoposide, mitoxantrone, bleomycin

Table: Summary of regions (a) and areas (b) with allocation of the codes for nodal involvement used in the ST form (E-Bogen)

(a) Lymph node regions for the determinination of the stage of disease

Region		Lymph node	Code
Waldeyer's ring	right left	Waldeyer's ring	1 2
cervical-supraclavicular	right	high cervical/nuch./subm. cervical supraclavicular	3 5 7a
cervical-supraclavicular r	left	high cervical./nuch./subm. cervical supraclavicular	4 6 8a
infraclavicular	right	Infraclavicular LN	7b
infraclavicular	left	Infraclavicular LN	8b
axillar	right	axillar LN	9
axillar	left	axillarLN	10
mediastinal		upper mediastinum lower mediastinum	11a 11b
pulmonary hilum	right left	hilar LN of the lung	12 13
spleen		spleen splenic hilum	19 20
mesenterial		mesenterial LN	18
paraaortic		coeliac LN paraaortic LN	17b 21
iliac	right	Iliac LN	22
iliac	left	Iliac LN	23
inguinal / femoral	right	inguinal / femoral LN	24
inguinal / femoral	left	inguinal / femoral LN	25
other		hepatic portal	17a

(b) Lymph node areas for the determination of the risk factor

Area	Lymph node		Code
a	right	Waldeyer's ring high cervical/nuchal/subm LN cervical LN supraclavicular LN infraclavicular LN	1 3 5 7a 7b
b	left	Waldeyer's ring high cervical/nuch/subm LN cervical LN supraclavicular LN infraclavicular LN	2 4 6 8a 8b
c		mediastinal LN: upper mediastinum lower mediastinum hilar LN of the lung,, right hilar LN of the lung, left	 11a 11b 12 13
d	right	axillar LN	9
e	left	axillar LN	10
f		upper abdominal LN: hepatic portal coeliac LN spleen splenic hilum	 17a 17b 19 20
g		lower abdominal LN: mesenterial LN paraaortic LN	 18 21
h	right	iliac LN	22
i	left	iliac LN	23
k	right	inguinal / femoral LN	24
l	left	inguinal / femoral LN	25

Bilag 3 – Søgestrategi

For perioden fra 1. januar 1990 og frem er følgende søgestreng benyttet i PubMed: *("Hodgkin lymphoma"[Mesh] OR "Hodgkin's disease"[ti] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR Danish[lang])))*. Denne søgning resulterede i 1287 referencer, som er gennemgået af medlemmer af arbejdsgruppen. Dette resulterede i 147 relevante studier som er inkluderet i referencelisten.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.