

**13<sup>th</sup> DHC 2019**

January 23-24-25  
Papendal, Arnhem

HOVON • NVvH

# Dutch Hematology Congress



# Educational Hodgkin lymfoom

- Casuïstiek gebaseerde richtlijnbespreking -

Moderators

**Wouter Plattel, Mels Hoogendoorn**

Speakers

**Sanne Tonino, Rinske Boersma, Berthe Aleman**

# Belangenverklaring

In overeenstemming met de regels van de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ)

**Naam:** W.J. Plattel

**Organisatie:** Universitair Medisch Centrum Groningen

Ik heb de volgende mogelijke belangenverstrengelingen:

| Type van verstrengeling / financieel belang              | Naam van commercieel bedrijf |
|--|------------------------------|
| Ontvangst van subsidie(s)/research ondersteuning:        | N/A                          |
| Ontvangst van honoraria of adviseursfee:                 | N/A                          |
| Lid van een commercieel gesponsord 'speakersbureau':     | N/A                          |
| Financiële belangen in een bedrijf (aandelen of opties): | N/A                          |
| Andere ondersteuning (gelieve te specificeren):          | Takeda (sprekersvergoeding)  |
| Wetenschappelijke adviesraad:                            | Takeda, MSD, BMS             |

# Belangenverklaring

In overeenstemming met de regels van de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ)

**Naam:** Dr. M. Hoogendoorn

**Organisatie:** Medisch Centrum Leeuwarden

Ik heb de volgende mogelijke belangenverstrengelingen:

| Type van verstrengeling / financieel belang              | Naam van commercieel bedrijf |
|--|------------------------------|
| Ontvangst van subsidie(s)/research ondersteuning:        | N/A                          |
| Ontvangst van honoraria of adviseursfee:                 | N/A                          |
| Lid van een commercieel gesponsord 'speakersbureau':     | N/A                          |
| Financiële belangen in een bedrijf (aandelen of opties): | N/A                          |
| Andere ondersteuning (gelieve te specificeren):          | Travelgrand Roche            |

# Casus 1

Beperkt stadium

# Belangenverklaring

In overeenstemming met de regels van de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ)

**Naam:** Dr. S.H. Tonino

**Organisatie:** Amsterdam UMC, AMC

Ik heb de volgende mogelijke belangenverstrengelingen:

| Type van verstrengeling / financieel belang              | Naam van commercieel bedrijf |
|--|------------------------------|
| Ontvangst van subsidie(s)/research ondersteuning:        | N/A                          |
| Ontvangst van honoraria of adviseursfee:                 | N/A                          |
| Lid van een commercieel gesponsord 'speakersbureau':     | N/A                          |
| Financiële belangen in een bedrijf (aandelen of opties): | N/A                          |
| Andere ondersteuning (gelieve te specificeren):          | N/A                          |
| Wetenschappelijke adviesraad:                            | Takeda, MSD, Celgene         |

# Casus 1

Patiënte, 27 jaar (vee-arts)

## Anamnese:

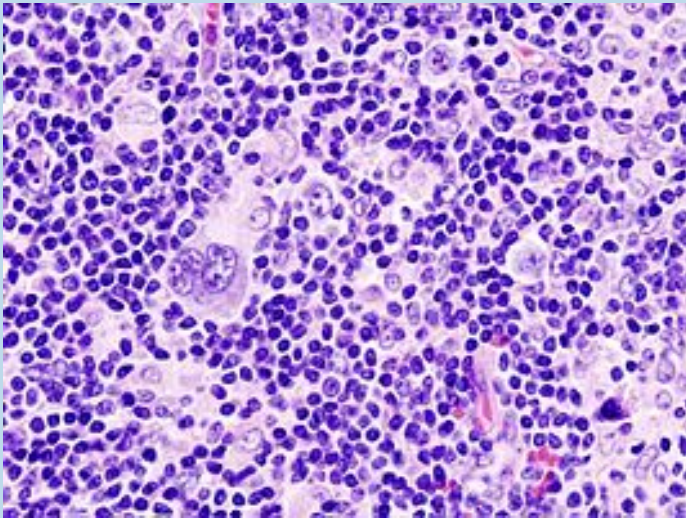
- Sinds 3 jaar wisselend vergrote lymfklieren in de hals (→Pfeiffer)
- Eén jaar geleden punctie: benigne
- Geen koorts, nachtzweeten of gewichtsverlies

## Onderzoek

- WHO = 0
- In hals, bdz supraclaviculair en links axillair vergrote lymfeklieren palpabel

# Aanvullend onderzoek

## Pathologie



## Laboratorium

BSE = 70 mm/uur

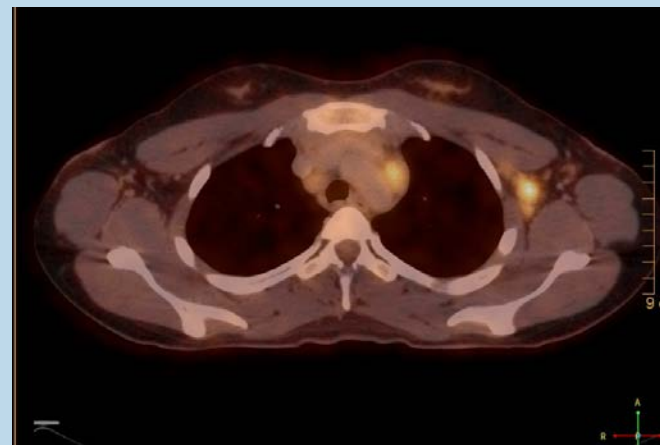
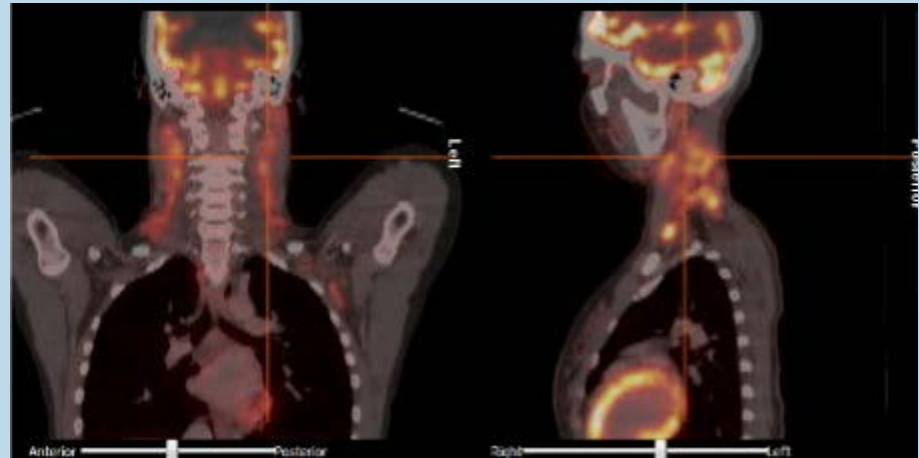
Hb 7,4 mmol/l

Leukocyten normaal

Differentiatie normaal



# FDG-PET CT-scan



# Conclusie

Klassiek, nodulair scleroserend Hodgkin lymfoom, st IIA

Geen bulky ziekte

EORTC: unfavourable

GHSB: intermediate

# Vraag 1

## Hoe zou u patiënte behandelen?

- 1) Combined Modality Treatment (CMT): 4 cycli ABVD + 30 Gy INRT
- 2) CMT: 2 cycli escBEACOPP + 2 x ABVD + 30 Gy IFRT
- 3) CMT: 2 cycli ABVD, PET gestuurd 2 AVD/escBEACOPP + INRT
- 4) Alleen chemo: 6 x ABVD
- 5) Alleen chemo: 2 x ABVD, PET gestuurd 4 kuren AVD/escBEACOPP
- 6) Anders, namelijk..

# Vraag 1

## Hoe zou u patiënte behandelen?

- 1) Combined Modality Treatment (CMT): 4 cycli ABVD + 30 Gy INRT
- 2) CMT: 2 cycli escBEACOPP + 2 x ABVD + 30 Gy IFRT
- 3) CMT: 2 cycli ABVD, PET gestuurd 2 AVD/escBEACOPP + INRT
- 4) Alleen chemo: 6 x ABVD
- 5) Alleen chemo: 2 x ABVD, PET gestuurd 4 kuren AVD/escBEACOPP
- 6) Anders, namelijk..

# Vraag 2

Zou u maatregelen treffen t.a.v. de fertiliteit?

- 1)Nee, dat is niet nodig
- 2)Nee, dat heeft geen zin
- 3)Ja, ik adviseer OAC of GnRH te gebruiken
- 4)Ja, ik verwijst naar fertiliteitspoli
- 5)Anders, namelijk...

# Vraag 2

Zou u maatregelen treffen t.a.v. de fertiliteit?

- 1)Nee, dat is niet nodig
- 2)Nee, dat heeft geen zin
- 3)Ja, ik adviseer OAC of GnRH te gebruiken
- 4)Ja, ik verwijs naar fertiliteitspoli
- 5)Anders, namelijk...

# Interim PET na 2 ABVD



Deauville 1: Complete metabolic response

# Vraag 3

Hoe zou u de behandeling vervolgen?

- 1) 2 cycli ABVD + 30 Gy IN-RT
- 2) 4 cycli ABVD
- 3) 2 cycli AVD (bleomycine weglaten) + 30 Gy IN-RT
- 4) 4 cycli AVD (bleomycine weglaten)
- 5) Anders, namelijk...

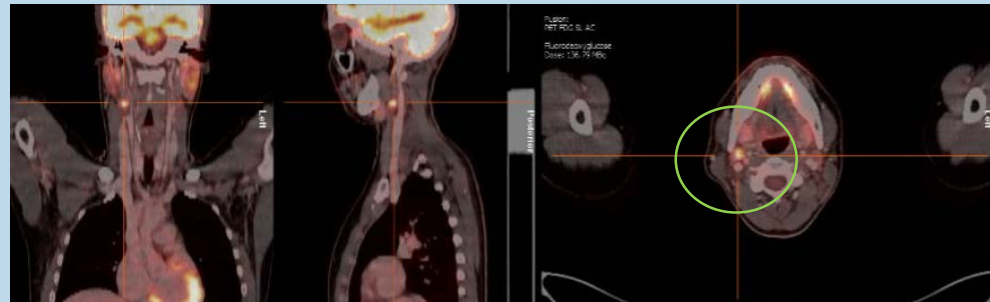


# Vraag 3

Hoe zou u de behandeling vervolgen?

- 1) 2 cycli ABVD + 30 Gy IN-RT
- 2) 4 cycli ABVD
- 3) 2 cycli AVD (bleomycine weglaten) + 30 Gy IN-RT
- 4) 4 cycli AVD (bleomycine weglaten)
- 5) Anders, namelijk...

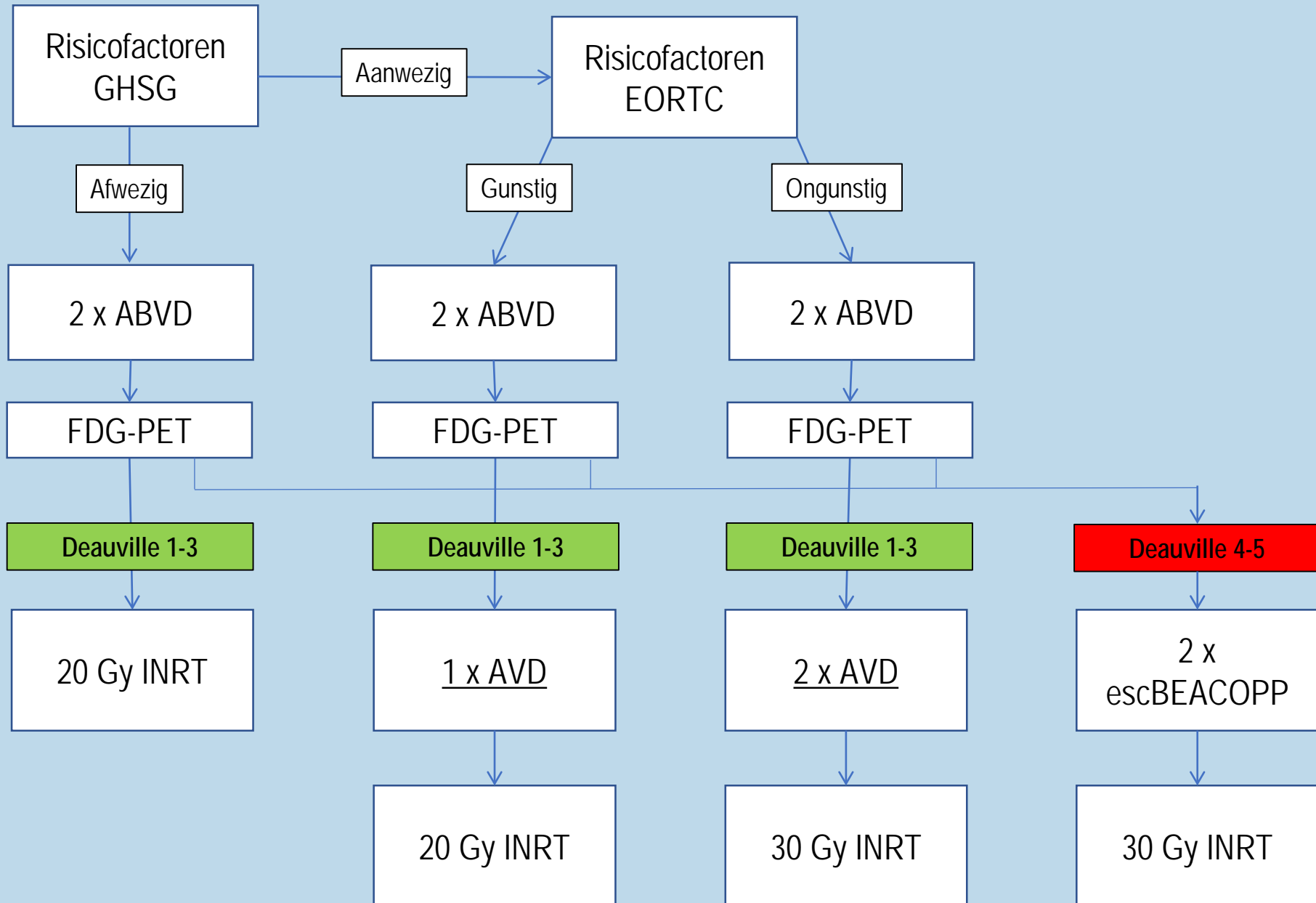
# Beloop casus 1



# Vragen aan de experts

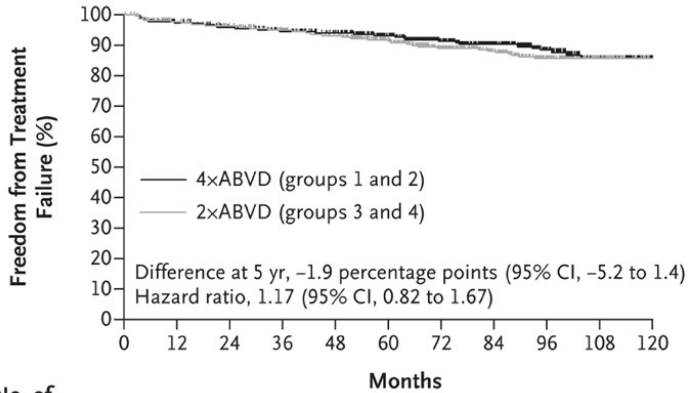
- 1) Zijn jullie het eens met het behandelplan; moet ik mij laten leiden door de interim FDG-PET scan?
- 2) Heb ik de radiotherapie onterecht weggelaten?
- 3) Kan ik bleomycine inderdaad weglaten na een goede interim PET-CT?
- 4) Is het overdreven dat ik patiënte naar de fertiliteitsarts heb gestuurd?
- 5) Er is sprake van refractaire ziekte!! Wat nu?

# Beperkt stadium Hodgkin lymfoom <60 jaar



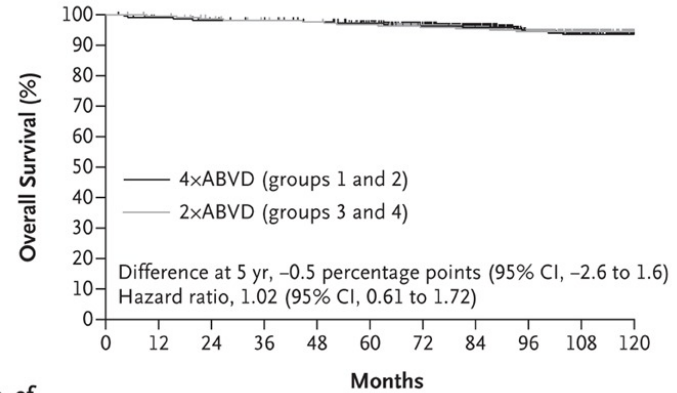
# GHSG HD10

## A Chemotherapy Comparison



No. of Patients at Risk

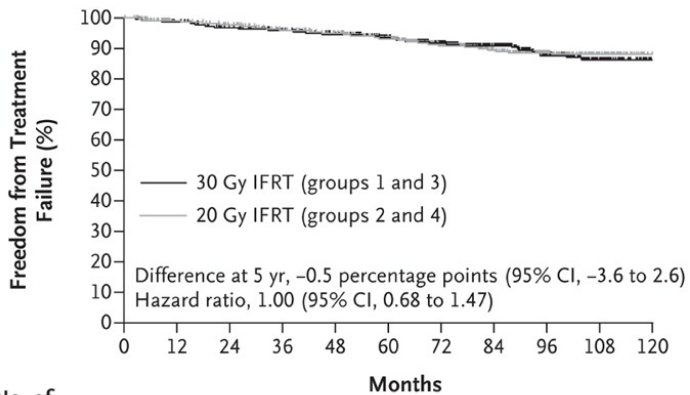
|        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| 4xABVD | 596 | 554 | 532 | 506 | 479 | 430 | 330 | 226 | 131 | 57 | 6 |
| 2xABVD | 594 | 555 | 530 | 498 | 473 | 410 | 314 | 225 | 131 | 54 | 9 |



No. of Patients at Risk

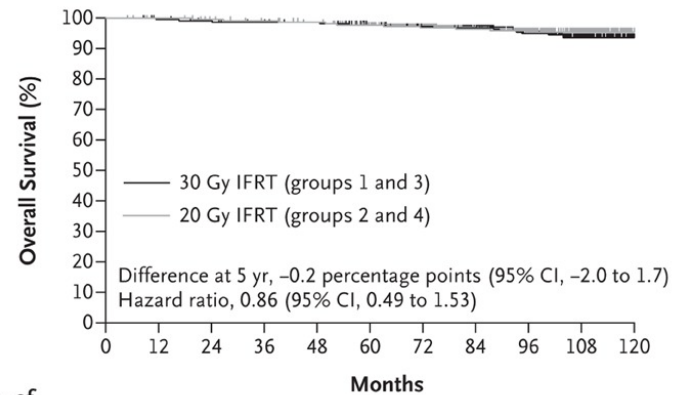
|        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 4xABVD | 596 | 583 | 575 | 569 | 562 | 541 | 471 | 348 | 227 | 130 | 24 |
| 2xABVD | 594 | 589 | 578 | 572 | 567 | 549 | 482 | 361 | 239 | 126 | 36 |

## B Radiation Therapy Comparison



No. of Patients at Risk

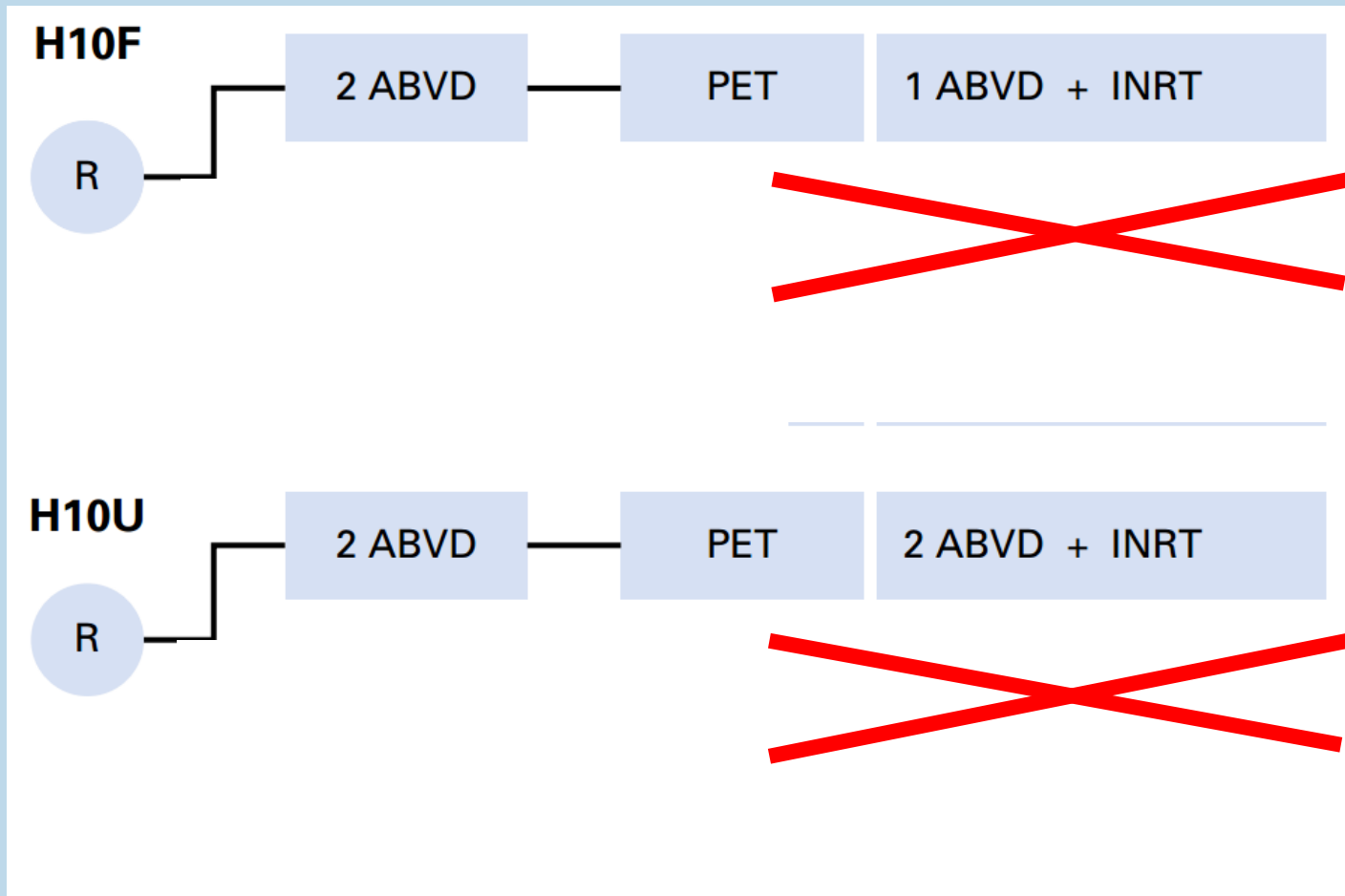
|            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| 30 Gy IFRT | 575 | 553 | 526 | 499 | 471 | 426 | 328 | 235 | 139 | 61 | 8 |
| 20 Gy IFRT | 588 | 550 | 531 | 502 | 478 | 411 | 314 | 215 | 123 | 50 | 7 |



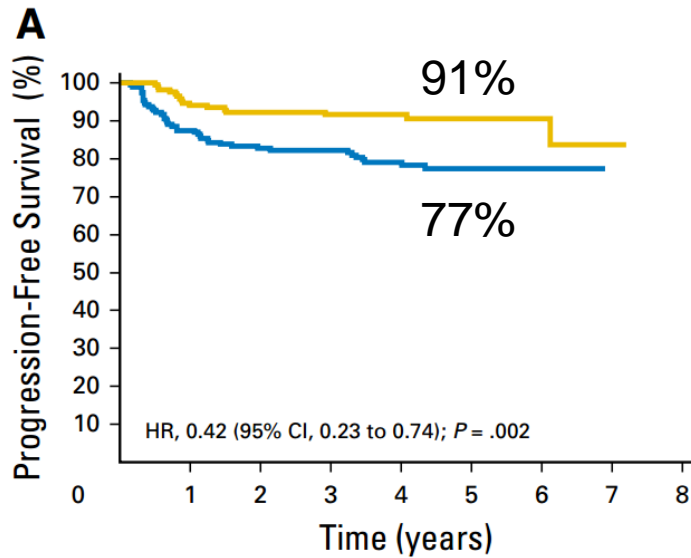
No. of Patients at Risk

|            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 30 Gy IFRT | 575 | 570 | 561 | 556 | 552 | 535 | 469 | 352 | 228 | 125 | 32 |
| 20 Gy IFRT | 588 | 583 | 575 | 568 | 560 | 539 | 468 | 346 | 232 | 131 | 28 |

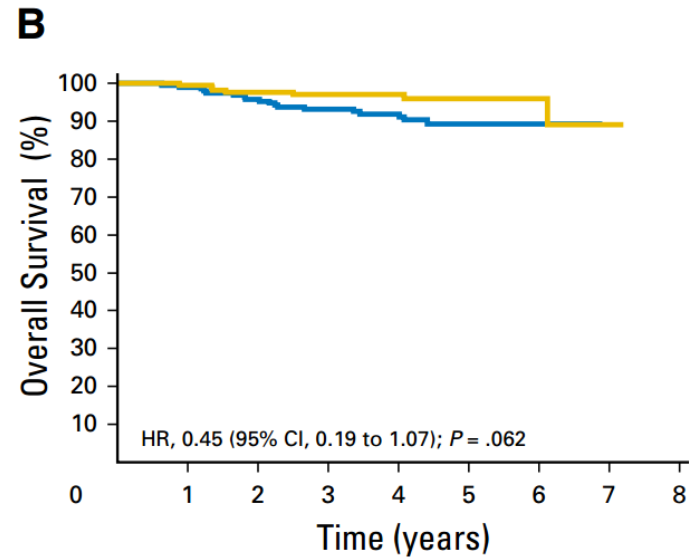
# EORTC H10 studie



# H10 - interim PET positief

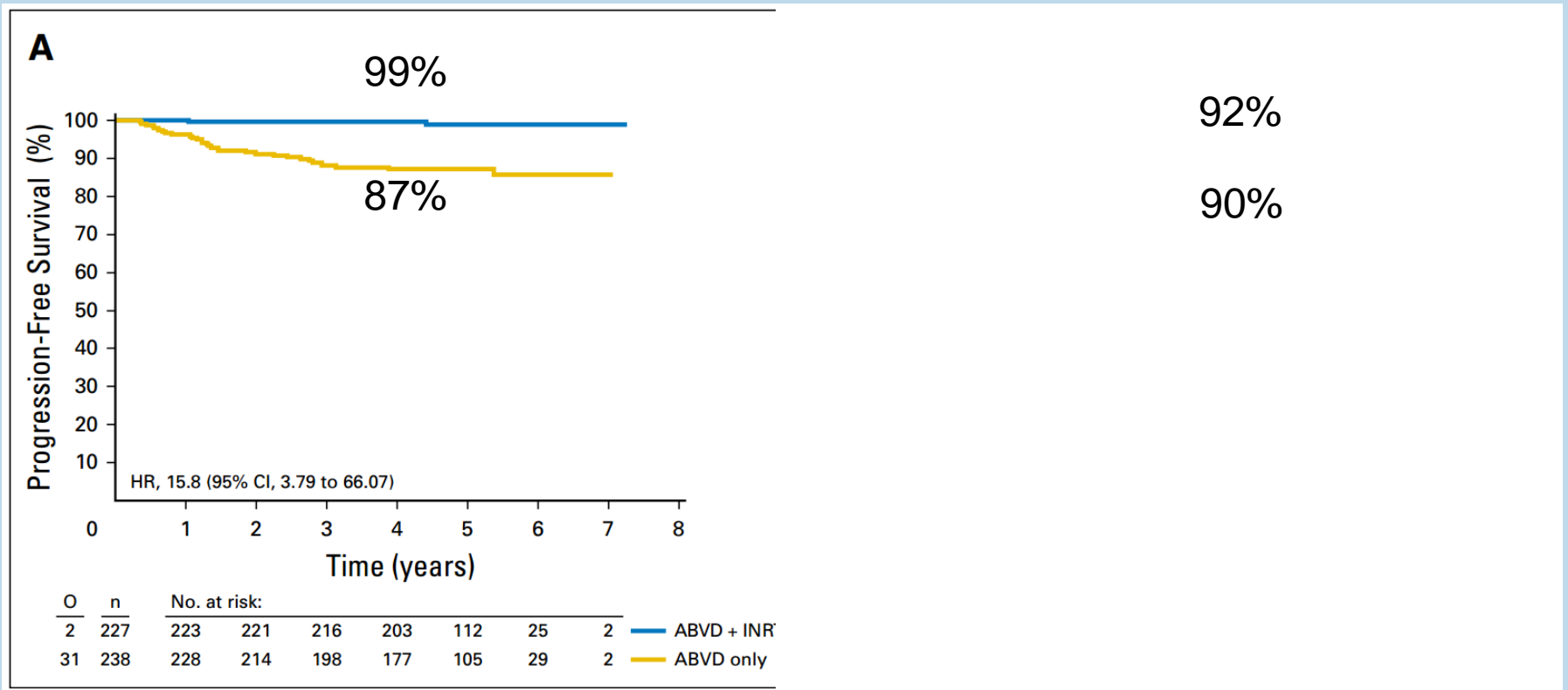


| O  | n   | No. at risk: |     |     |     |    |    |   |                     |
|----|-----|--------------|-----|-----|-----|----|----|---|---------------------|
| 41 | 192 | 167          | 156 | 147 | 105 | 57 | 21 | 0 | — ABVD + INRT       |
| 16 | 169 | 157          | 152 | 141 | 95  | 61 | 14 | 1 | — BEACOPPesc + INRT |



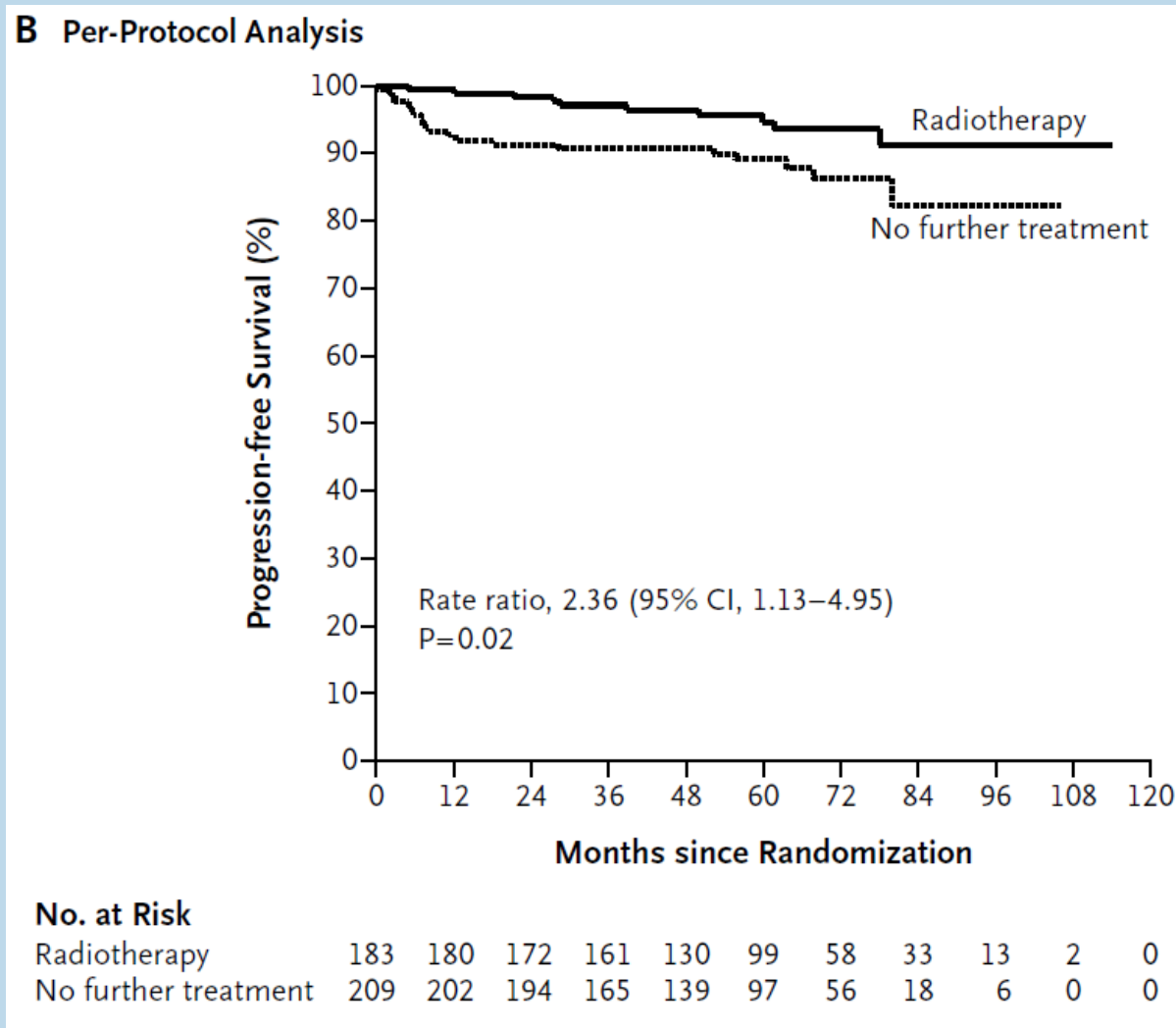
| O  | n   | No. at risk: |     |     |     |    |    |   |                     |
|----|-----|--------------|-----|-----|-----|----|----|---|---------------------|
| 18 | 192 | 189          | 181 | 167 | 119 | 65 | 24 | 0 | — ABVD + INRT       |
| 7  | 169 | 166          | 161 | 149 | 101 | 63 | 15 | 1 | — BEACOPPesc + INRT |

# H10 – Interim PET negatief





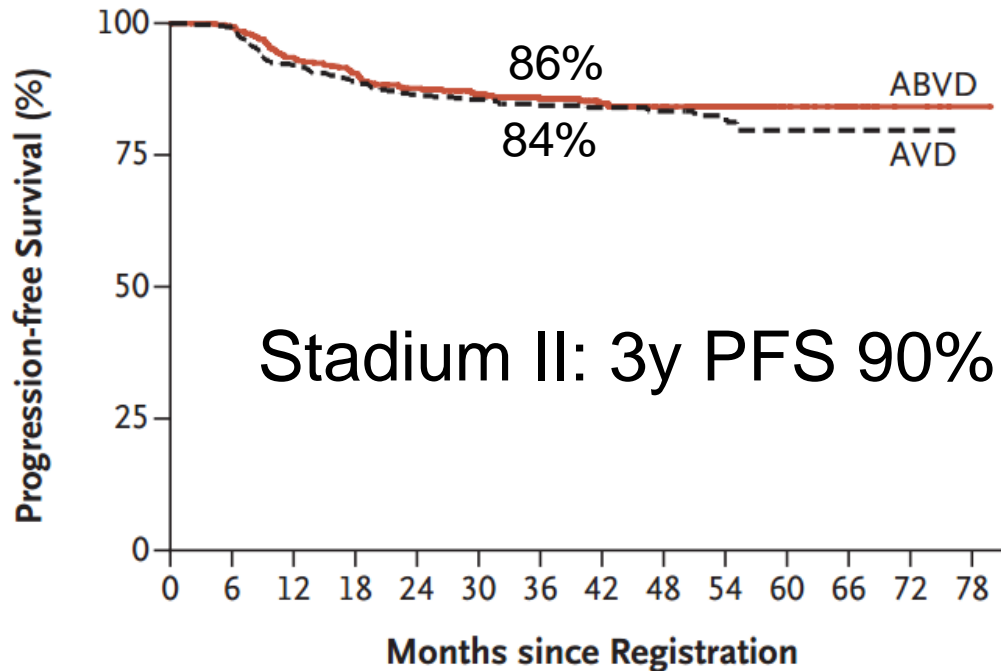
# RAPID trial – 3 ABVD: FDG-PET negative



# Gevorderd stadium ABVD start (RATHL studie)

Interim FDG-PET negatief

**A Progression-free Survival among Patients with Negative PET Findings**



**No. at Risk**

|      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |   |   |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| ABVD | 470 | 464 | 433 | 417 | 394 | 340 | 262 | 169 | 100 | 67 | 26 | 14 | 4 | 1 |
| AVD  | 465 | 455 | 419 | 396 | 376 | 327 | 264 | 182 | 112 | 68 | 28 | 16 | 3 | 0 |

# Vragen aan de experts

- 1) Zijn jullie het eens met het behandelplan; moet ik mij laten leiden door de interim FDG-PET scan?
- 2) Heb ik de radiotherapie onterecht weggelaten?
- 3) Kan ik bleomycine inderdaad weglaten na een goede interim PET-CT?
- 4) Is het overdreven dat ik patiënte naar de fertiliteitsarts heb gestuurd?
- 5) Er is sprake van refractaire ziekte!! Wat nu?

Controle  
kanker



Kans op  
late  
effecten

**BERTHE ALEMAN**  
**RADIOTHERAPEUT ONCOLOOG AVL**

# Belangenverklaring

In overeenstemming met de regels van de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ)

**Naam:** Berthe M.P. Aleman

**Organisatie:** Antoni van Leeuwenhoek

Ik heb de volgende mogelijke belangenverstrengelingen:

| Type van verstrengeling / financieel belang                 | Naam van commercieel bedrijf |
|---|------------------------------|
| Ontvangst van honoraria of adviseursfee:                    | Takeda                       |
| Andere ondersteuning (gelieve te specificeren): bijscholing | Takeda                       |
| Wetenschappelijke adviesraad:                               | Takeda                       |

# HOVON HL richtlijn 2019

## - rol van radiotherapie in 1e lijn -

- Stadium I-II: involved node/involved site RT
- Stadium (II)III-IV: Alleen RT indien metabool actieve restafwijkingen op gebied waarin restafwijkingen
- **Patiëntengroepen bij wie radiotherapie mogelijk op voorhand onwenselijk is.**
  - **Waarom is RT onwenselijk?**
  - **Hoe bepaal je dat?**

# De keerzijde van succes

Succesvolle behandeling kanker



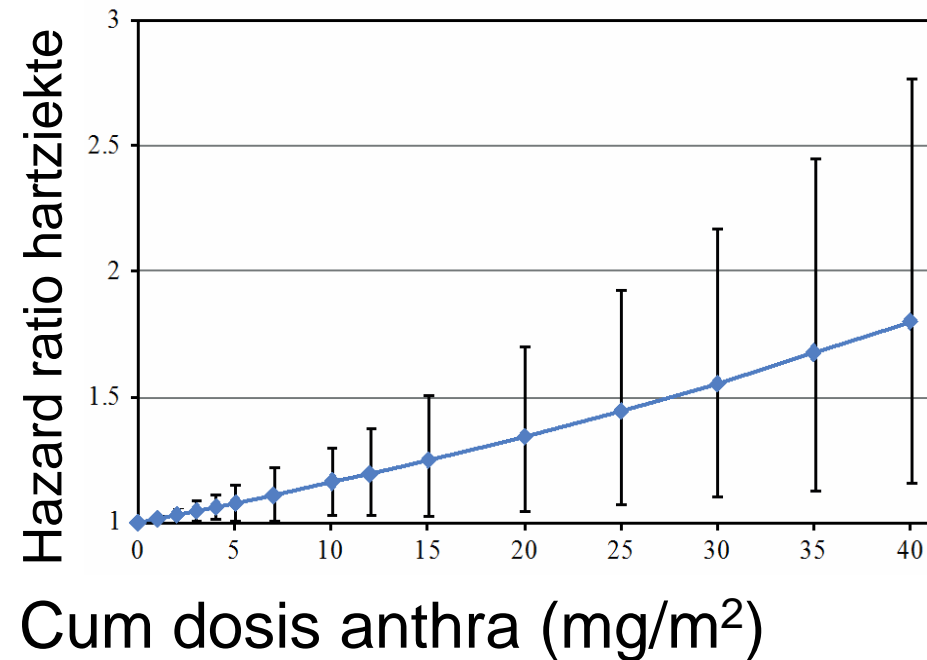
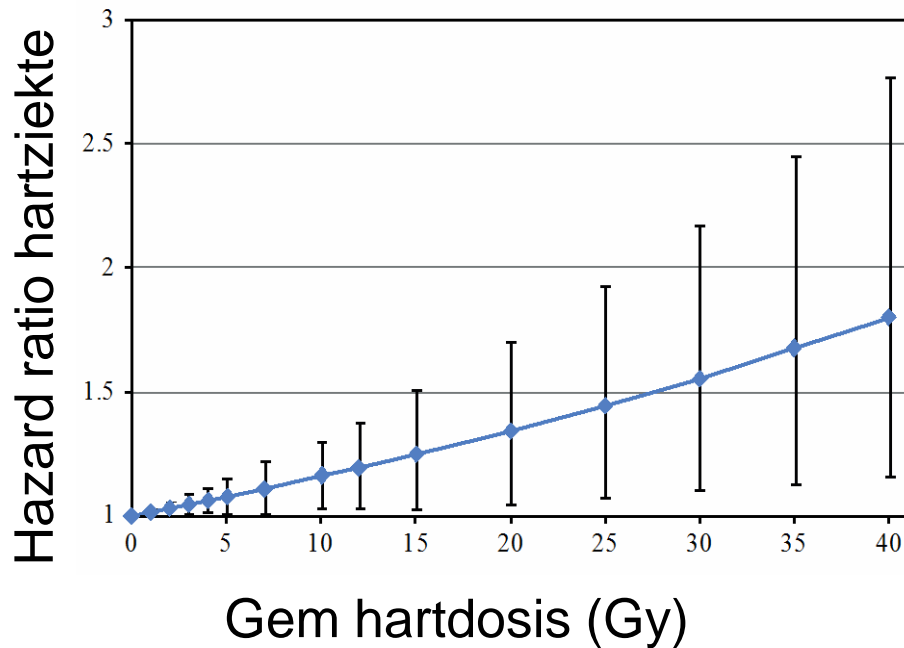
Langdurige overleving



Late effecten van behandeling

- **Hart- en vaatziekten**
- **Tweede tumoren**
- **Gonadotoxiciteit**
- Schildklier dysfunctie
- Infecties
- **Longtoxiciteit**
- Gastrointestinale toxiciteit
- Vermoeidheid
- Nekklachten

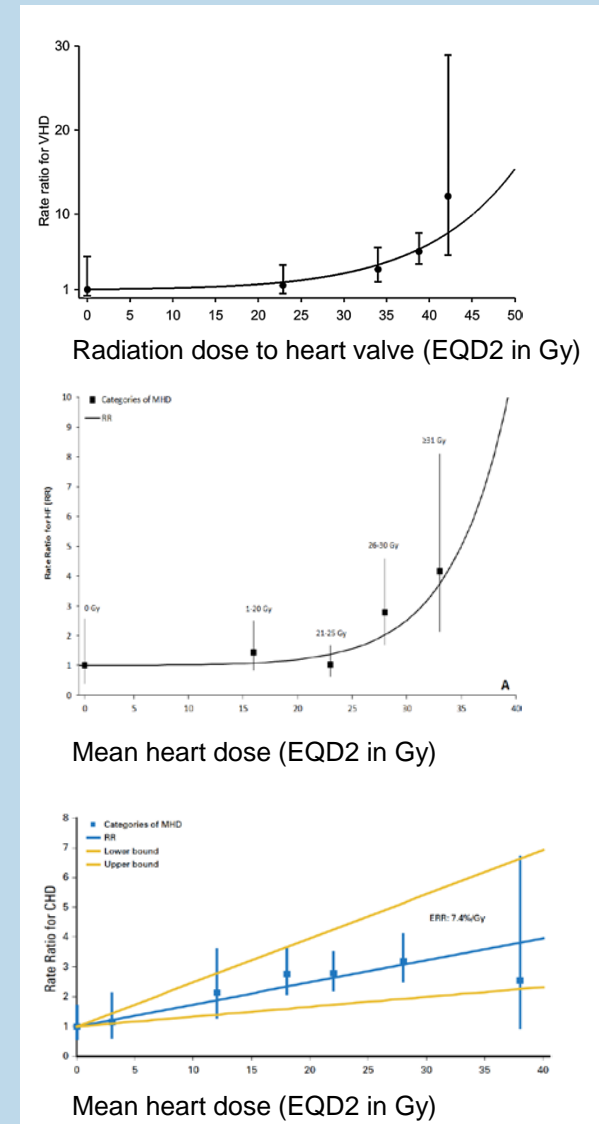
# Cardiovasculaire ziekte na behandeling voor HL



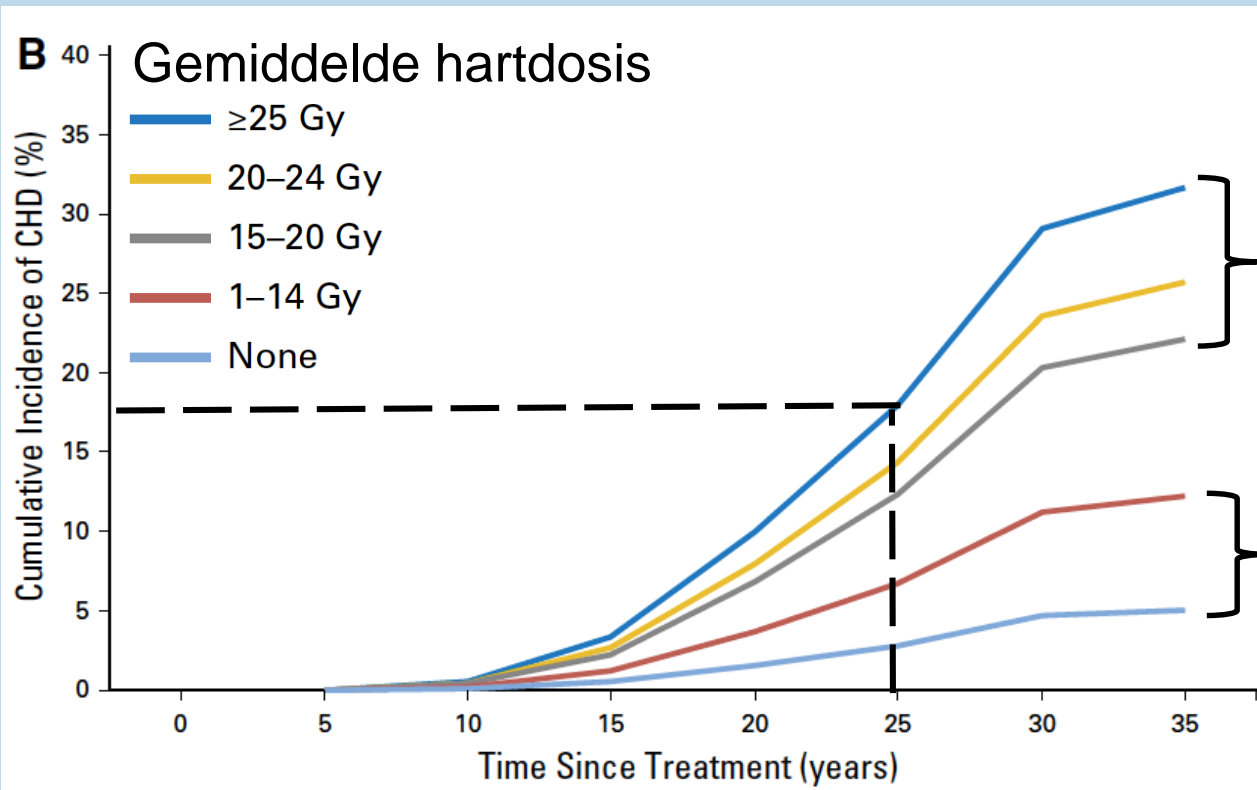


# Radiatie dosis-effect relaties hartziekten na HL

- Hartklep afwijkingen
- Hartfalen
- Coronaire hartziekte



# Cumulatieve incidentie van coronaire hartziekte na HL



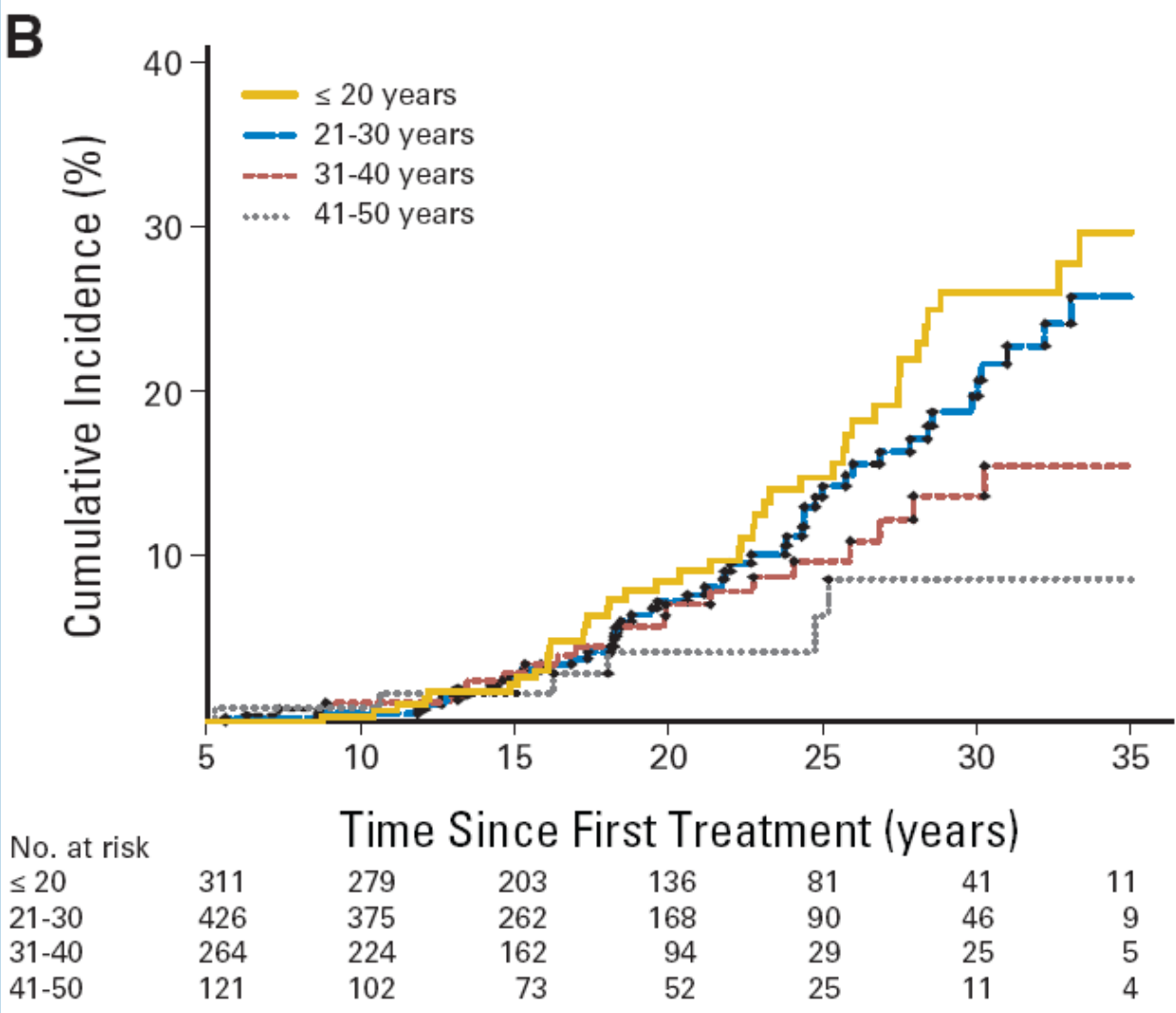
**VERLEDEN**

Blootstelling t.g.v. mantel/mediastinale velden 36-40 Gy/18-20 fracties

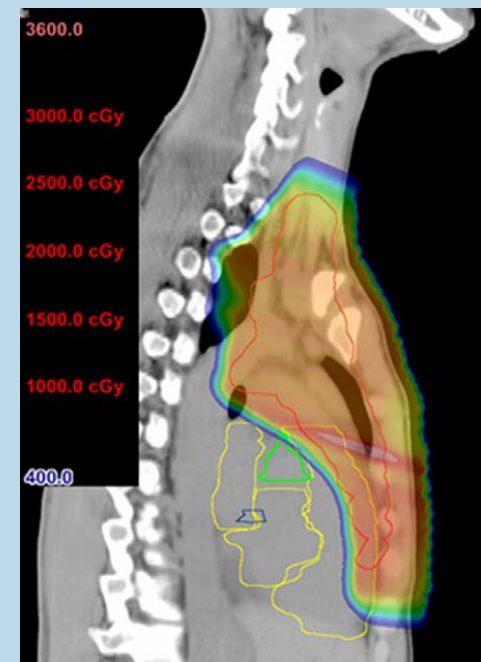
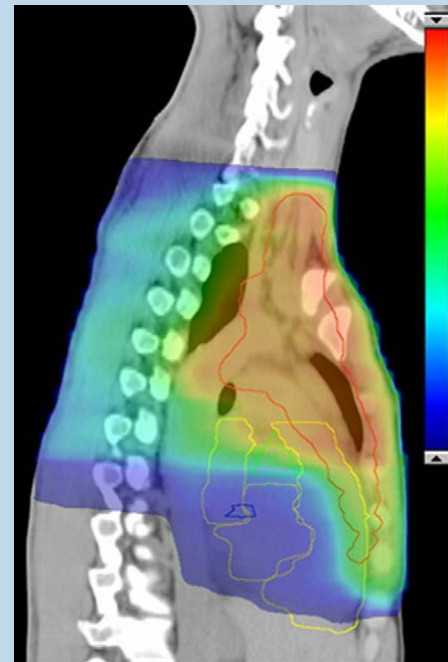
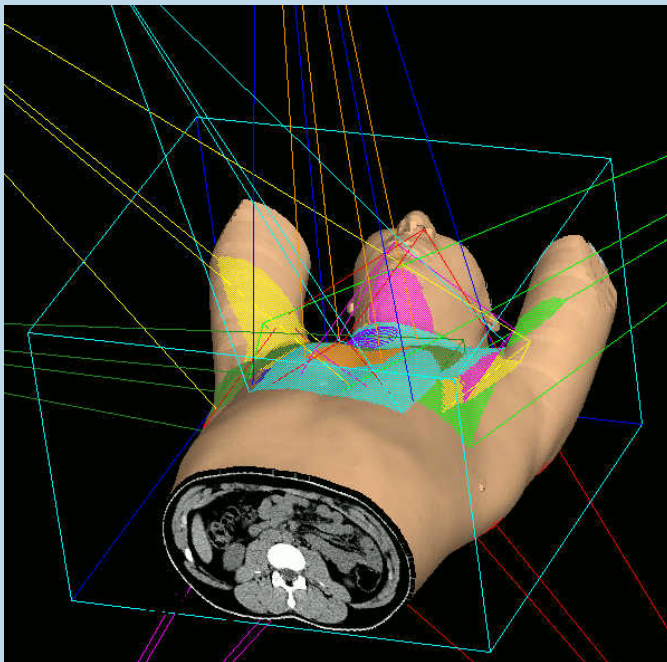
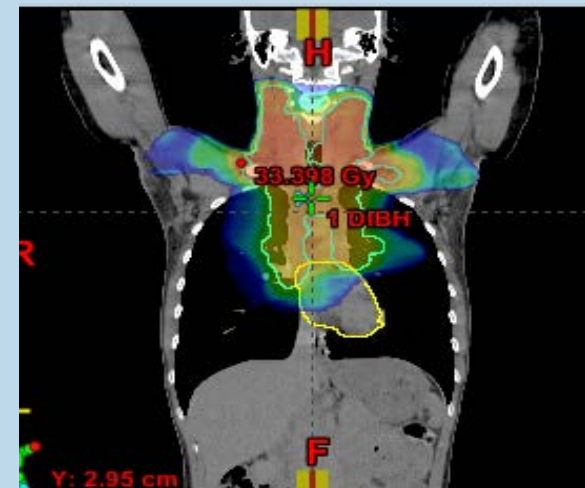
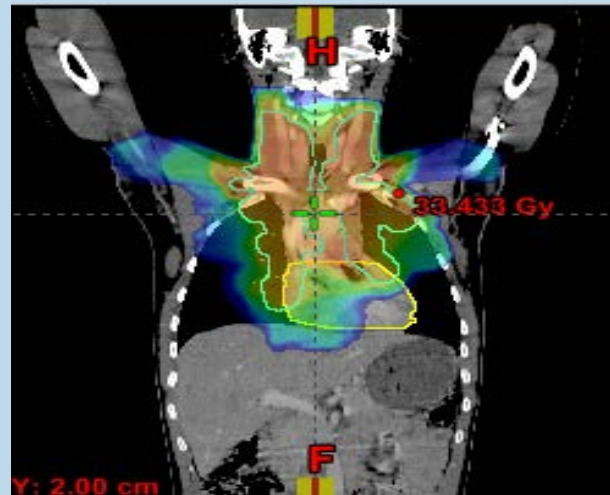
INRT/ISRT: 20-30 Gy/10-15 fracties

**HEDEN**

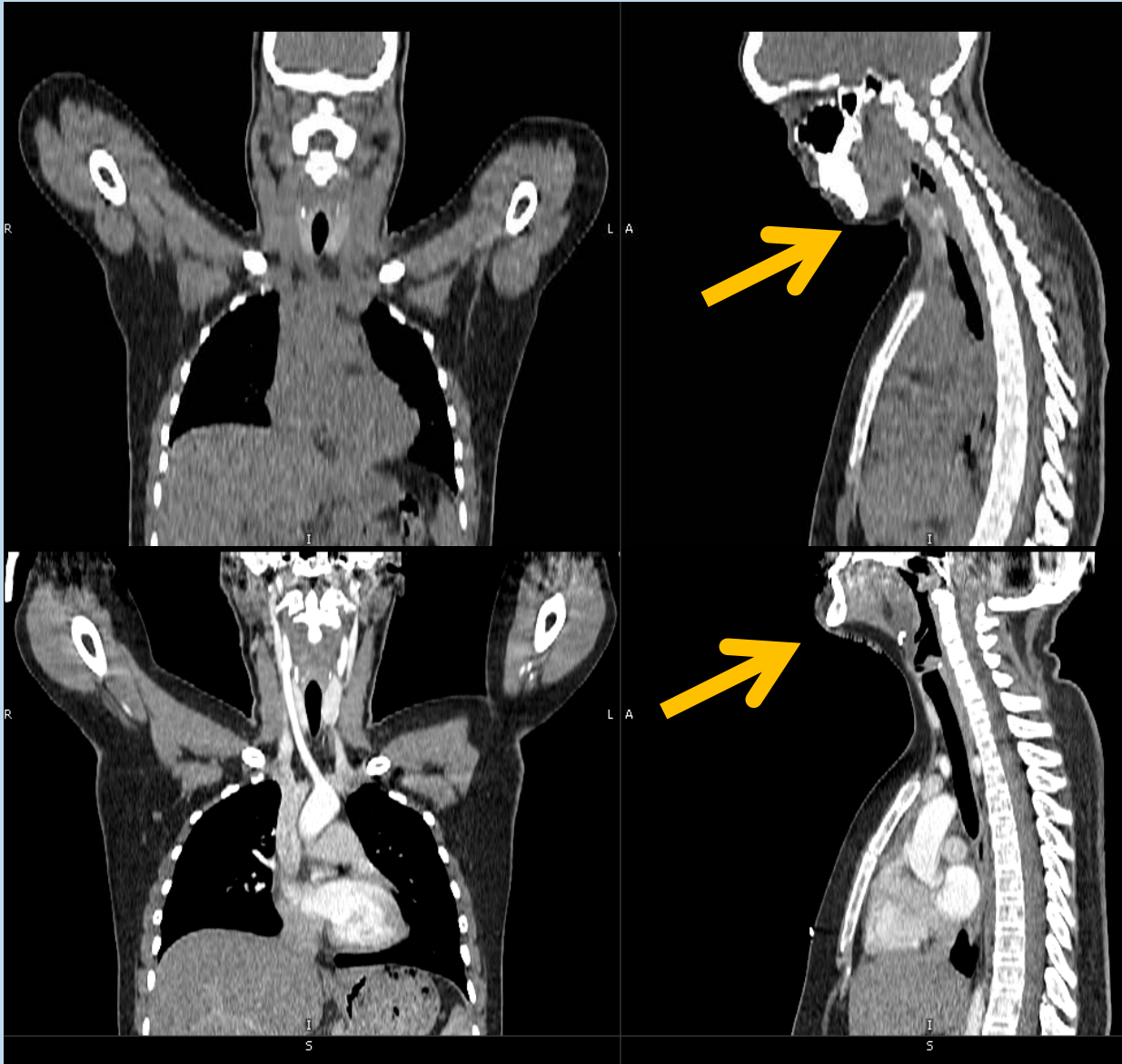
# Incidentie mamma na behandeling HL (<51 jaar tussen 1965 en 1995)



# Verbeteringen bestraling



# Belang van plannings CT voor start chemo



Low dose CT bij  
PET voor  
chemo

Plannings CT na  
chemo

# Radiotherapie mogelijk op voorhand onwenselijk?

- Jonge vrouwen (<35jr) met mediastinale en bilaterale axillaire betrokkenheid
- Bij twijfel proefplanning:
  - Bulky mediastinale ziekte m.n. indien er sprake is van ingroei thoraxwand en/of uitgebreide pre-cardiale/paracardiale ziekte
  - Klierpathologie mediastinum + 1 oksel bij vrouwen <35 jr
  - Zeer proximaal oplopende halsklier-pathologie beiderzijds

# Casus 2

Gevorderd stadium

# Belangenverklaring

In overeenstemming met de regels van de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ)

**Naam:** Dr. R. Boersma

**Organisatie:** Amphia

Ik heb de volgende mogelijke belangenverstrengelingen:

| Type van verstrengeling / financieel belang              | Naam van commercieel bedrijf |
|--|------------------------------|
| Ontvangst van subsidie(s)/research ondersteuning:        | N/A                          |
| Ontvangst van honoraria of adviseursfee:                 | N/A                          |
| Lid van een commercieel gesponsord 'speakersbureau':     | N/A                          |
| Financiële belangen in een bedrijf (aandelen of opties): | N/A                          |
| Andere ondersteuning (gelieve te specificeren):          | N/A                          |
| Wetenschappelijke adviesraad:                            | N/A                          |



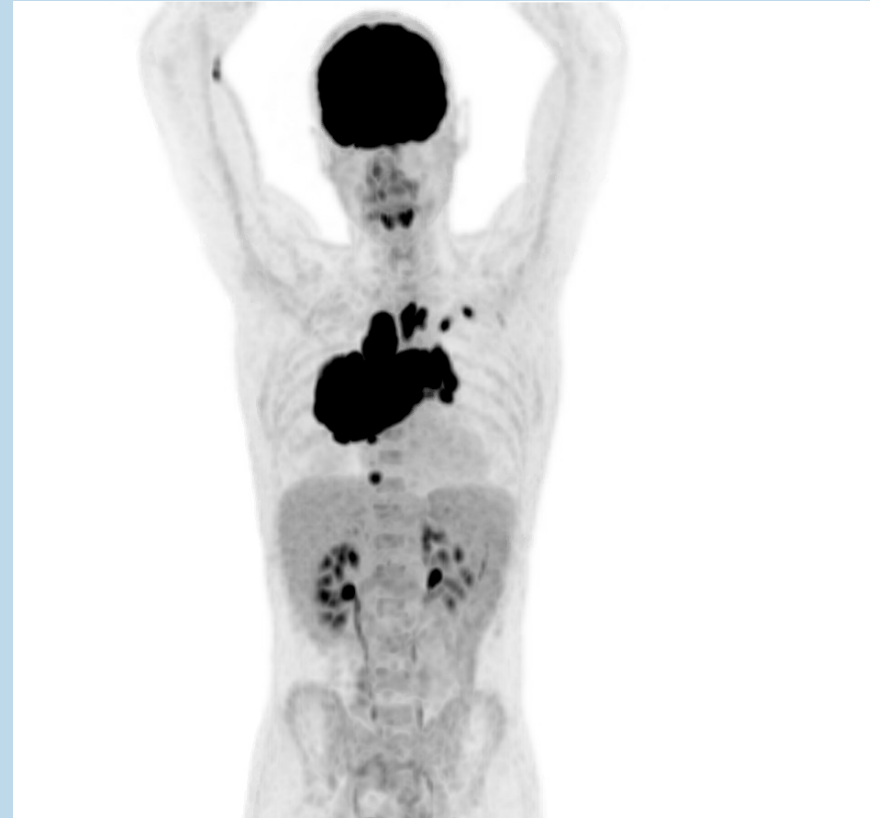
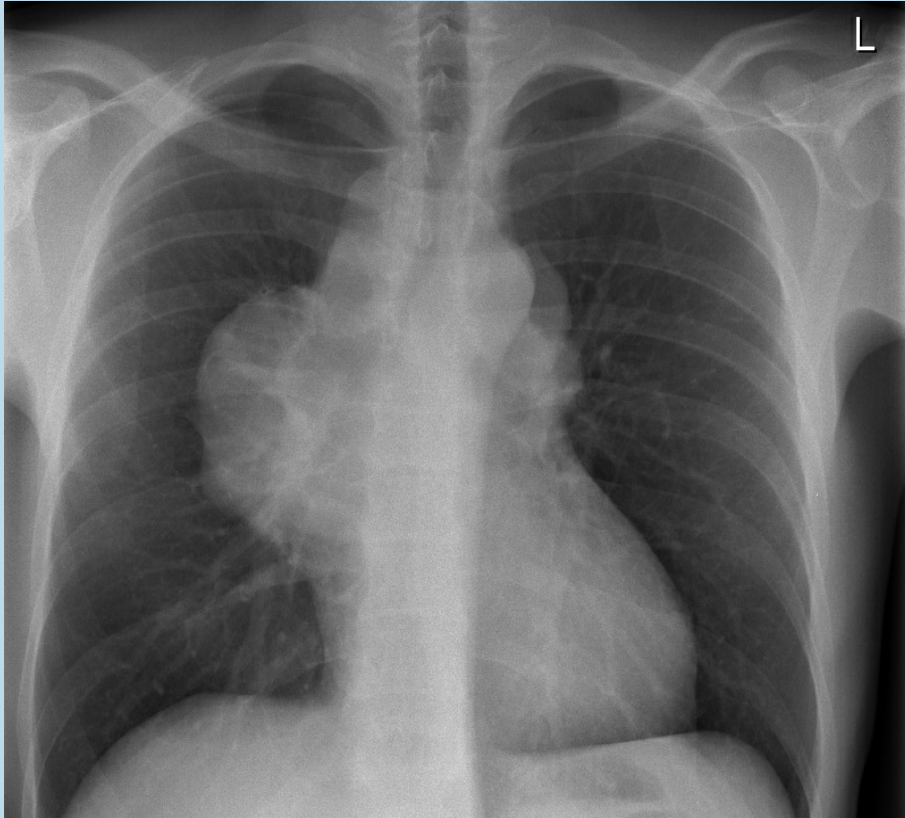
# Casus

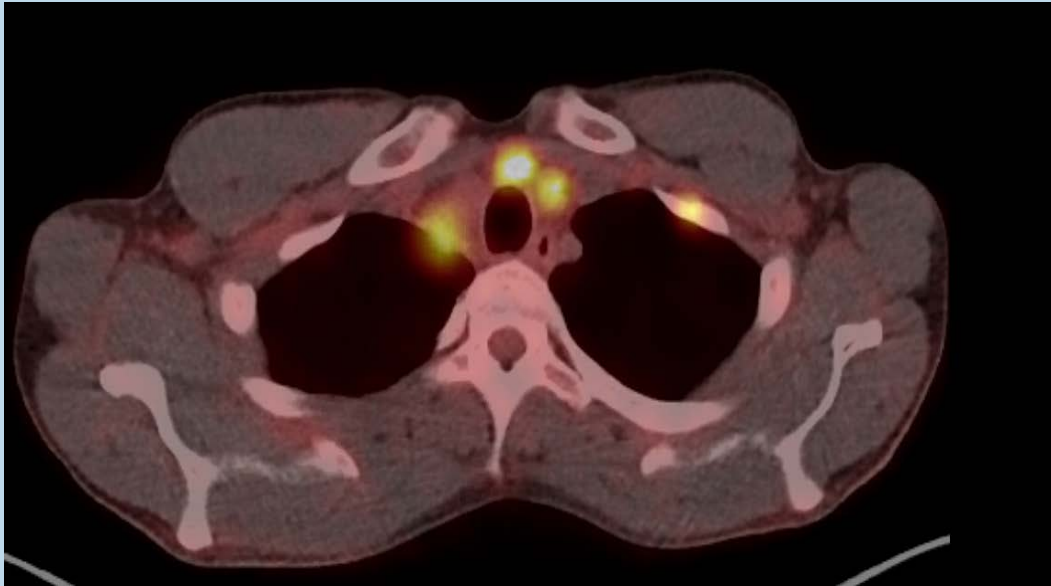
- Man, 34 jaar
- **Reden van komst:** moeheidsklachten en hoesten
- **Voorgeschiedenis:** tonsillectomie als kind
- **Medicatie:** Geen
- **Anamnese**
  - sinds paar maanden progressieve moeheidsklachten
  - 7 kg gewichtsverlies
  - nachtzweeten
  - “blijft maar hoesten”

# Vervolg casus

- **Lichamelijk onderzoek**
  - Bleke jongeman, hoest constant
  - Geen vergrote klieren in hals, oksels en liezen
  - Overig: g.b.
- **Laboratorium:**
  - BSE 114
  - Hb 6,3, L 7,9
  - Chemie: LDH 274, verder g.b.
  - Virologie negatief

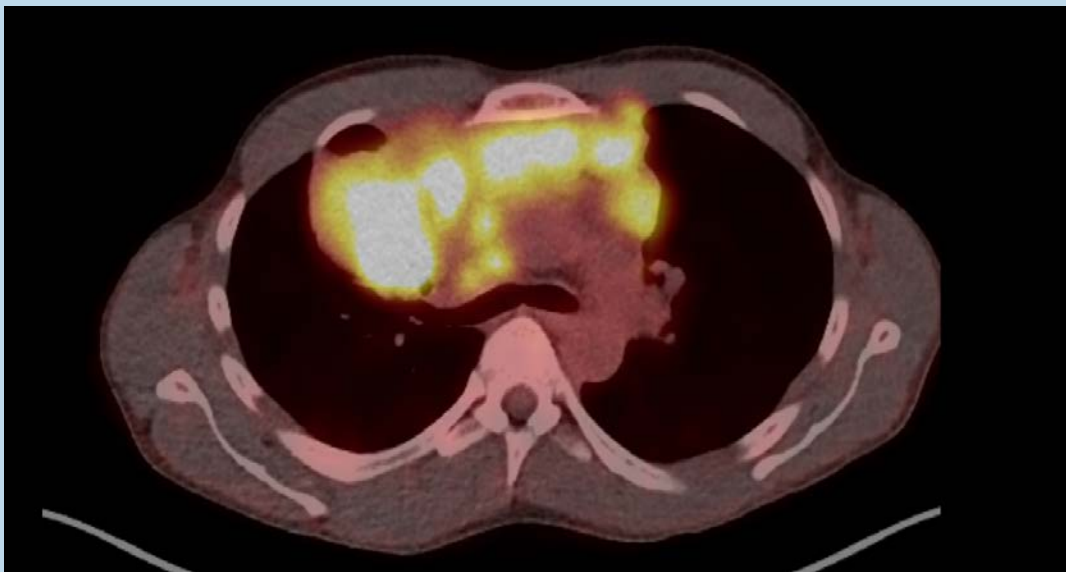
# Vervolg casus





Histologie:

Klassiek Hodgkin  
lymfoom



Nodulair  
scleroserend

# Conclusie

- Hodgkin lymfoom stadium IV B
- International Prognostic Score: 5

# Vraag 4

Zou u ter stadiering nog een beenmergpunctie verrichten?

- 1) Ja, altijd
- 2) Nee, geen plaats meer bij Hodgkin lymfoom
- 3) Nee, want in deze patient leidt dat niet tot upstaging
- 4) Alleen bij positieve FDG-PET scan

# Vraag 5

Wat zou uw behandelplan zijn bij deze patiënt?

- 1) 6 x ABVD
- 2) ABVD PET gestuurd
- 3) 6 x escBEACOPP
- 4) escBEACOPP PET gestuurd
- 5) iets anders

# Vraag 5

Wat zou uw behandelplan zijn bij deze patiënt?

- 1) 6 x ABVD
- 2) ABVD PET gestuurd
- 3) 6 x escBEACOPP
- 4) escBEACOPP PET gestuurd
- 5) iets anders



# Interim PET na 2 ABVD



Deauville 5, stabiele ziekte

# Vraag 6

Hoe zou u de behandeling voortzetten?

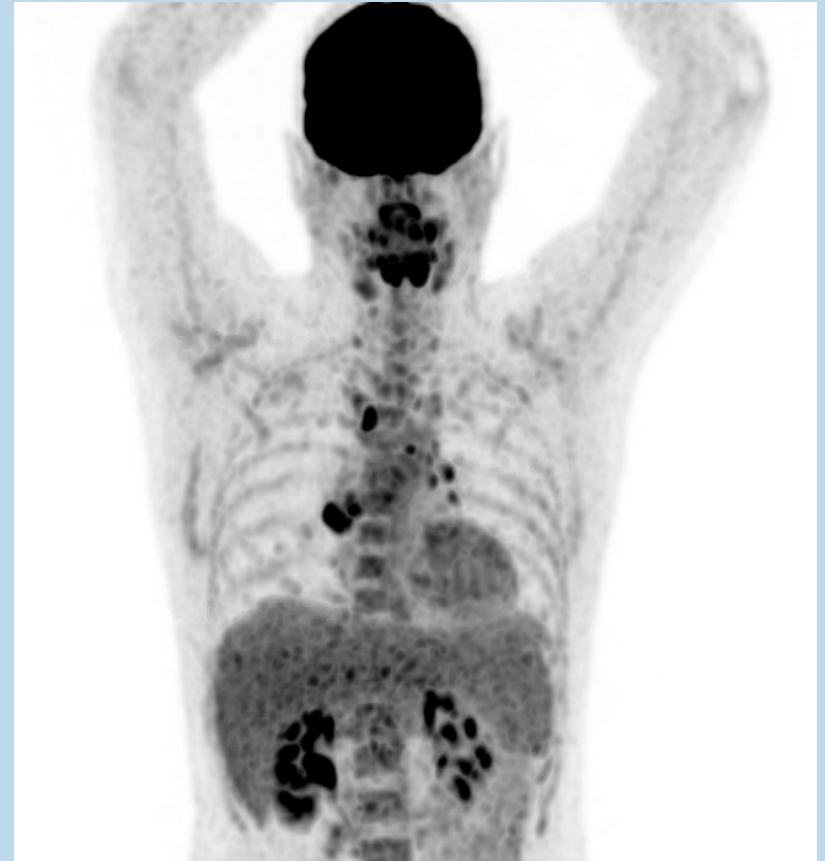
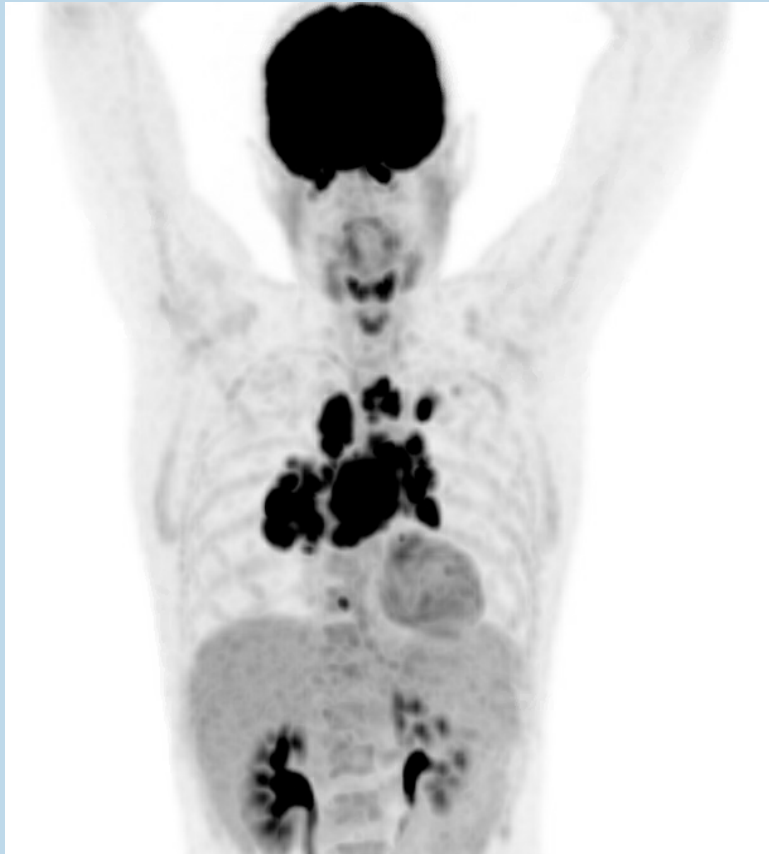
- 1) Continuëren ABVD kuren
- 2) Over naar escBEACOPP
- 3) Over naar salvage therapie (bijv. DHAP)
- 4) Anders, namelijk...

# Vraag 6

Hoe zou u de behandeling voortzetten?

- 1) Continuëren ABVD kuren
- 2) Over naar escBEACOPP
- 3) Over naar salvage therapie (bijv. DHAP)
- 4) Anders, namelijk...

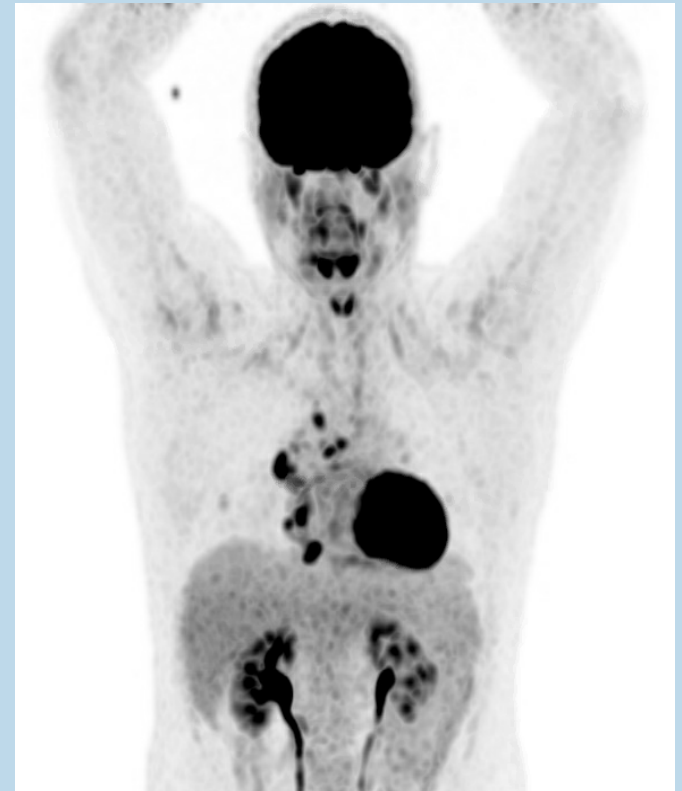
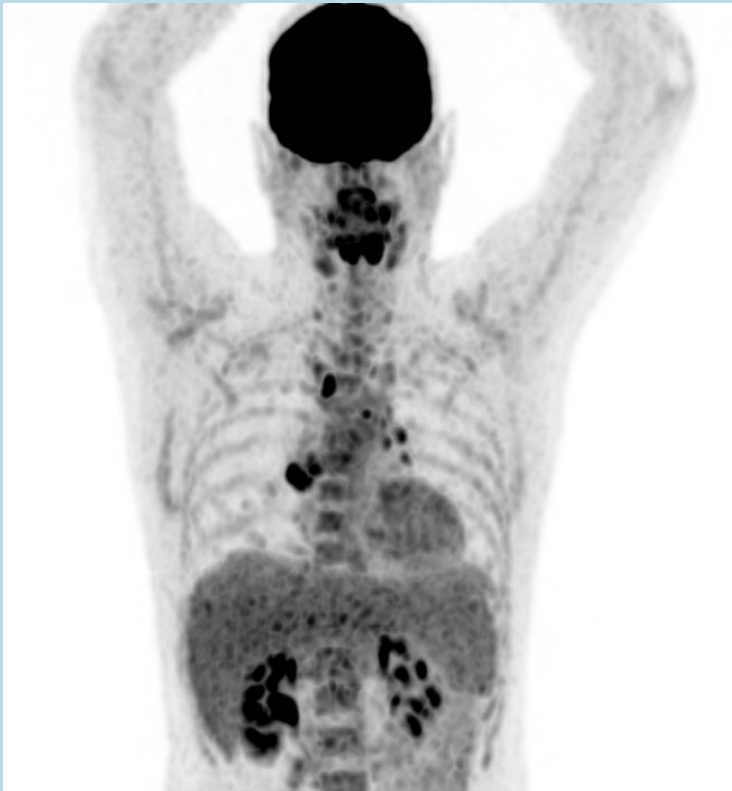
# Respons na 4 escBEACOPP



Deauville 4, partiële respons

Start RT (36Gy) op PET positieve laesies

# Respons na RT



Deauville 5  
progressieve ziekte

# Beloop casus

- Start Brentuximab-DHAP...

# Vragen aan de experts

- 1) Is er nog een rol voor beenmergpunctie in het Hodgkin lymfoom?
- 2) Dient de behandeling van het gevorderd stadium HL door FDG-PET te worden gestuurd?
- 3) Start ABVD of escBEACOPP?
- 4) Rol radiotherapie in gevorderd stadium?

# Beenmergbioptie

## Conclusies

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

- Retrospectieve analyse n=455:<sup>1</sup>
  - nooit in beperkt stadium, geen relevante upstaging
  - FDG-PET 18%, BM biopt 6%
- Meta-analyse: FDG-PET<sup>2</sup>
  - Sensitiviteit FDG-PET: 87%
  - Specificiteit FDG-PET (focale opname!): 100%

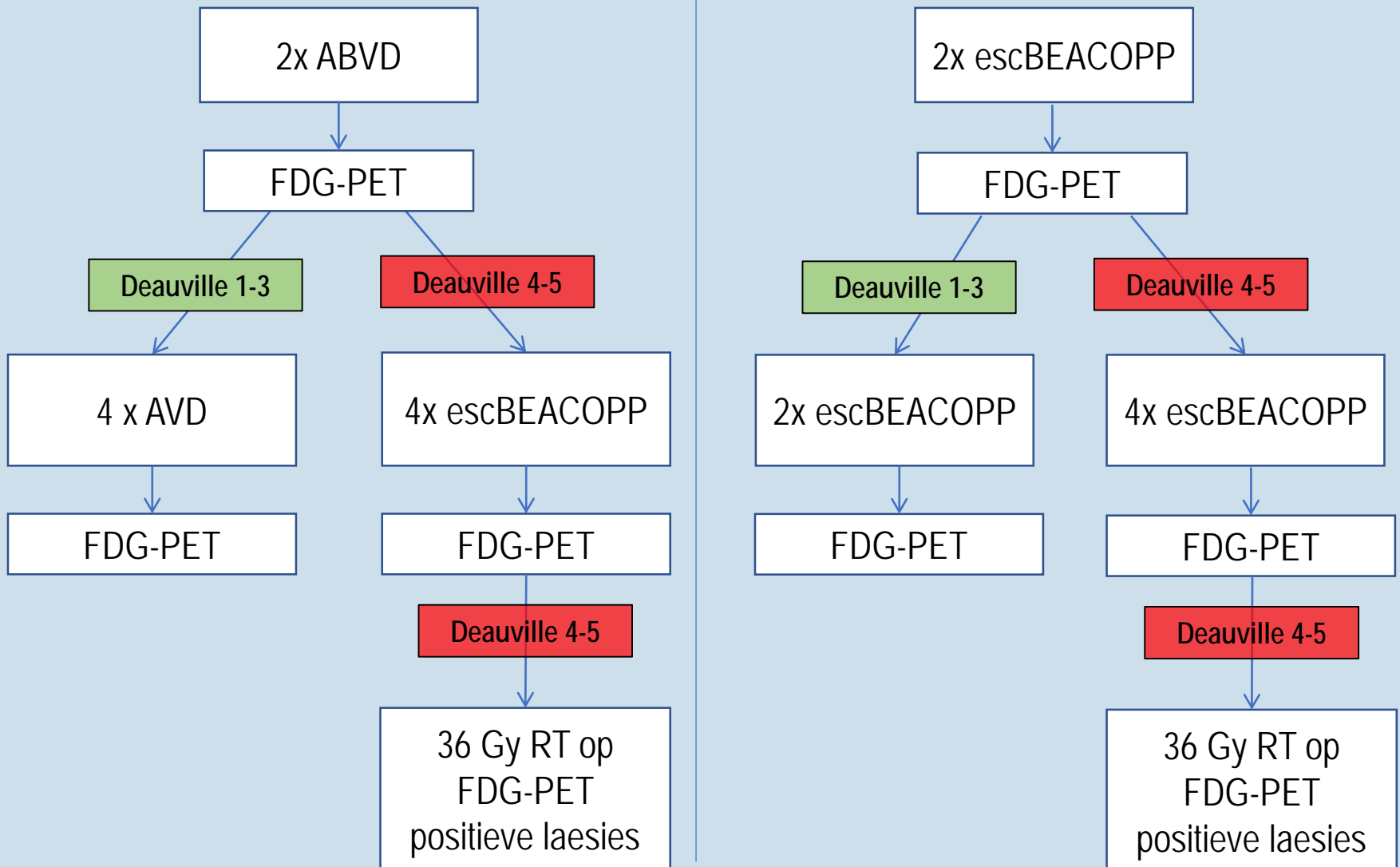
<sup>1</sup> El-Galaly, JCO 2012

<sup>2</sup> Adams, Ann Oncol 2014



# Gevorderd stadium Hodgkin lymfoom <60 jaar

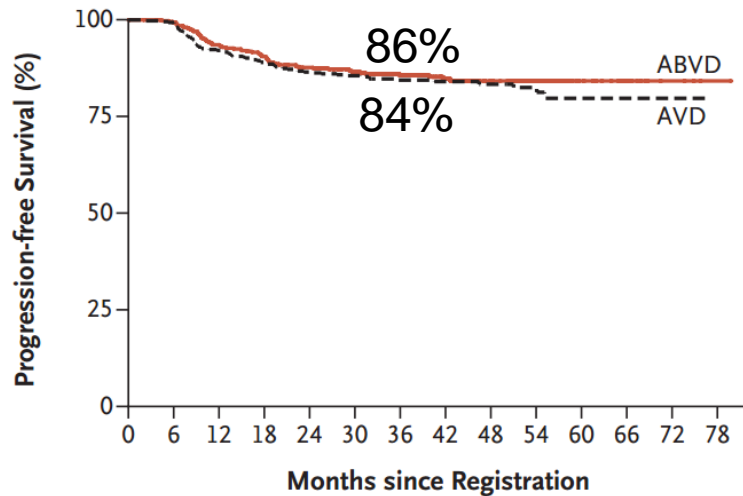
Keuze eerstelijns therapie ABVD of escBEACOPP obv patiënt- en ziektekaracteristieken



# Gevorderd stadium ABVD start

FDG-PET negatief

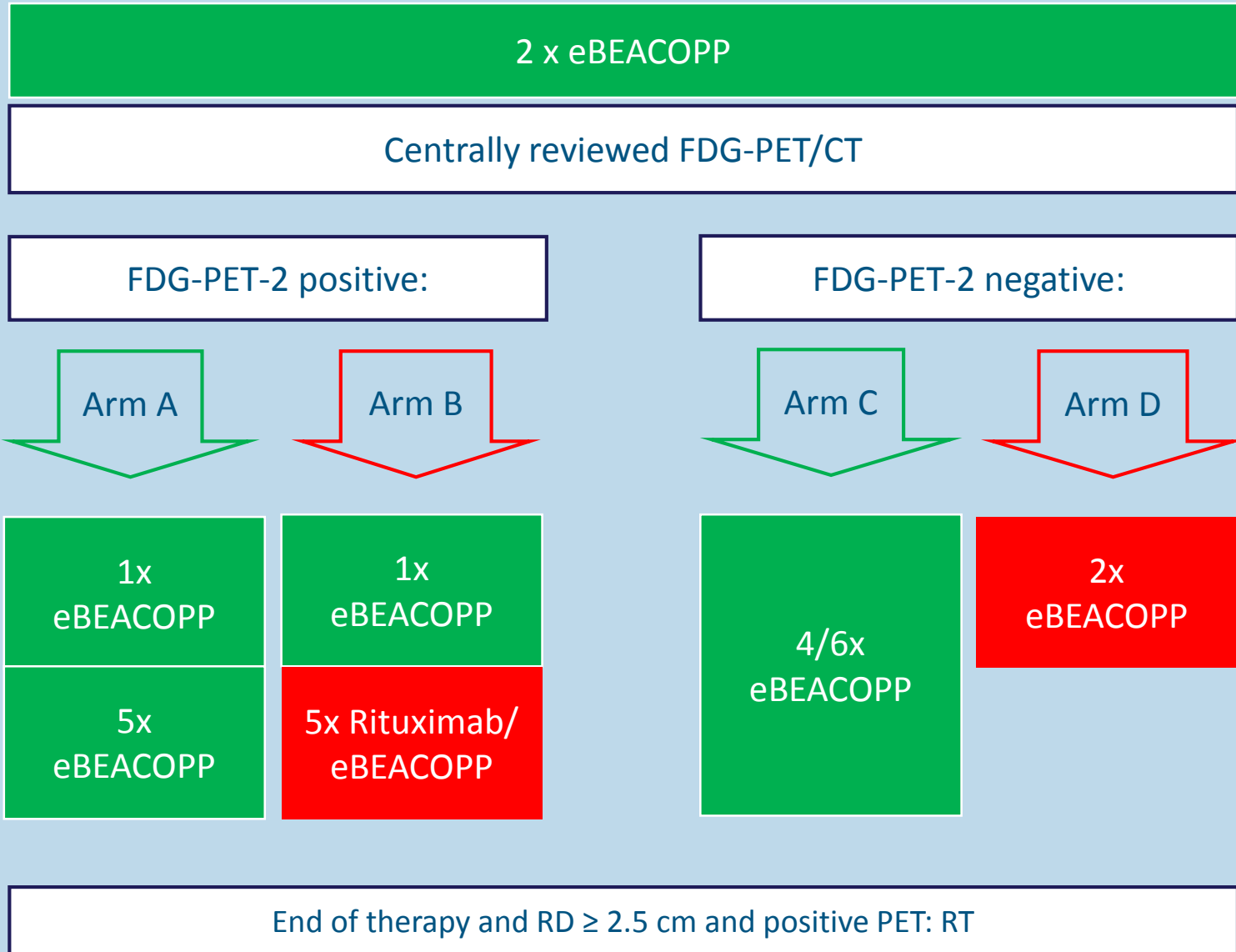
**A** Progression-free Survival among Patients with Negative PET Findings



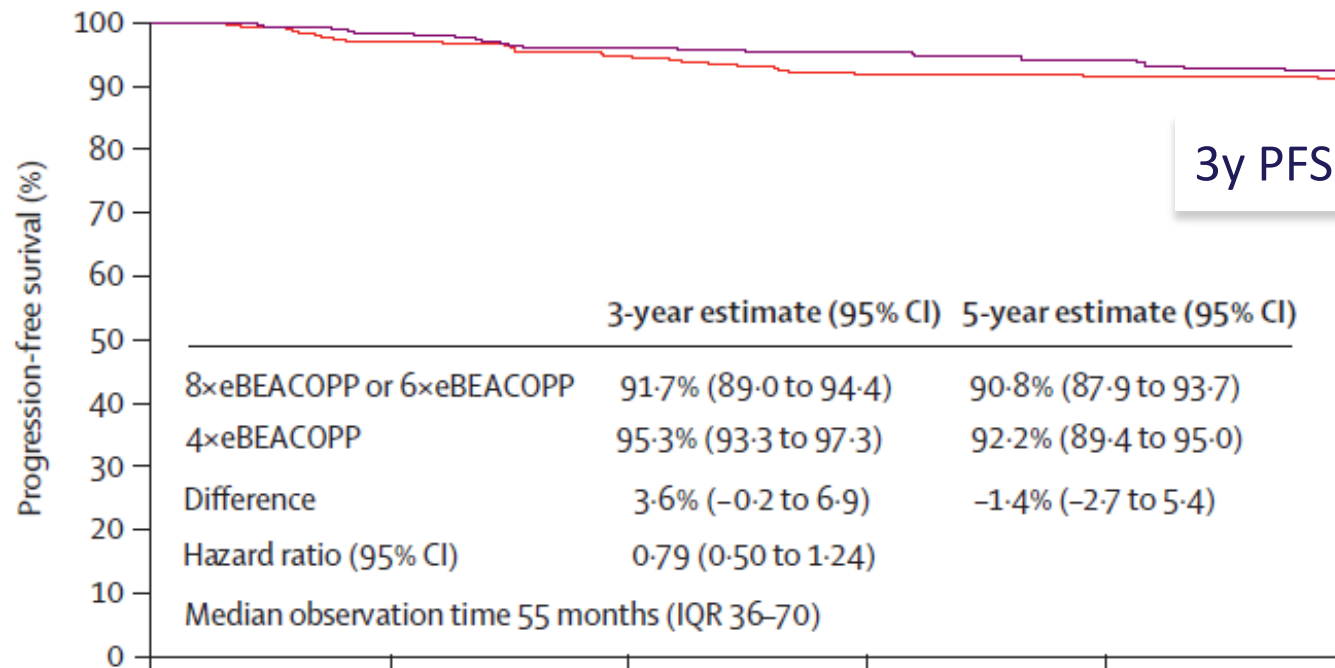
**No. at Risk**

|      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |   |   |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| ABVD | 470 | 464 | 433 | 417 | 394 | 340 | 262 | 169 | 100 | 67 | 26 | 14 | 4 | 1 |
| AVD  | 465 | 455 | 419 | 396 | 376 | 327 | 264 | 182 | 112 | 68 | 28 | 16 | 3 | 0 |

# GHSB HD18 trial



# GHSG HD18 – PET2 negatief



3y PFS: 95%

Number at risk (number censored)

|                               | 0       | 12       | 24       | 36        | 48        | 60        |
|-------------------------------|---------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 8x eBEACOPP<br>or 6x eBEACOPP | 446 (0) | 411 (21) | 378 (45) | 310 (102) | 247 (164) | 164 (246) |
| 4x eBEACOPP                   | 474 (0) | 444 (22) | 412 (43) | 334 (119) | 269 (180) | 198 (246) |

# Gevorderd stadium behandeling ABVD vs escBEACOPP

|                          | Therapie                | Leeftijd Stadium  | 3y PFS [%] | Failure rate [%] | TRM [%] | Graad 3/4 toxiciteit [%] |
|--------------------------|-------------------------|-------------------|------------|------------------|---------|--------------------------|
| <b>RATHL<sup>1</sup></b> | PET-gestuurd ABVD       | 18 – 60 St III/IV | 79         | 21               | 0.7     | ≥ 64 (?)                 |
| <b>HD18<sup>2</sup></b>  | PET-gestuurd escBEACOPP | 18 – 60 St III/IV | 92.1       | 8                | 0       | 94.5                     |

# ABVD vs escBEACOPP keuzehulp

## Leeftijd en comorbiditeit:

- Geen escBEACOPP > 60 jaar of > 40 jaar + performance >2

## Ziektekenmerken:

- ABVD: Hogere kans interim PET positief: IPS  $\geq 1$  of tumorbulk >7cm
- ABVD interim PET negatief: 3jrs PFS stadium III/IV: 83% en 80%

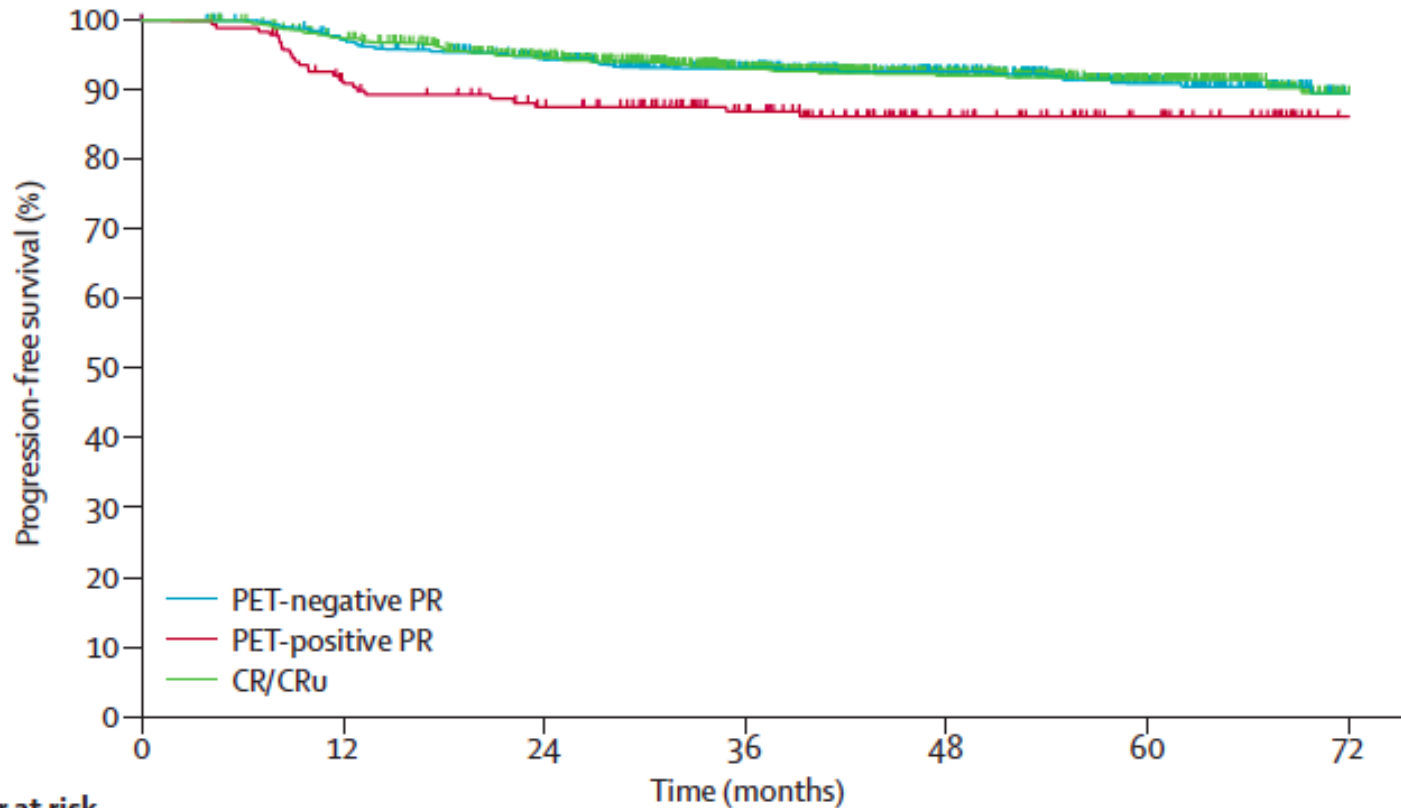
## Patiëntvoorkeuren:

- Fertiliteit
- Duur behandeling: 6 maanden vs 15-21 weken
- Late toxiciteit: te weinig data met escBEACOPP, hogere kans tMDS/AML

# Vragen aan de experts

- 1) Is er nog een rol voor beenmergpunctie in het Hodgkin lymfoom?
- 2) Dient de behandeling van het gevorderd stadium HL door FDG-PET te worden gestuurd?
- 3) Start ABVD of escBEACOPP?
- 4) Rol radiotherapie in gevorderd stadium: alleen PET positieve laesie of IN-RT?

# Rol radiotherapie in stadium III/IV



## Number at risk

|                 |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| PET-negative PR | 548 | 522 | 485 | 393 | 280 | 177 | 84  |
| PET-positive PR | 191 | 167 | 153 | 123 | 81  | 54  | 23  |
| CR/CRu          | 881 | 839 | 753 | 598 | 405 | 233 | 115 |



**13<sup>th</sup> DHC 2019**

January 23-24-25  
Papendal, Arnhem

HOVON • NVvH

# Dutch Hematology Congress

