

HODGKININ LYMFOOMA JA NODULAARINEN LYMFOSYYTTIVALTAINEN HODGKININ LYMFOOMA

Hoitosuositus 9.2.2024.

Työryhmä: Katja Marin, Ilja Kalashnikov, Sirpa Leppä, Annikki Aromaa-Häyhä, Kaija Vasala, Kristiina Karihtala

Sisällys

1	KLASSINEN HODGKININ LYMFOOMA	2
1.1	Alatyypit:.....	2
1.2	Diagnostiikka:	2
1.3	Levinneisyys:.....	2
1.4	Ennustetekijät:.....	3
1.5	Klassisen Hodgkinin lymfooman hoito:	4
a)	Paikallinen tauti (Stage I – IIA):.....	4
b)	Levinnyt tauti (Stage IIB – IV):.....	4
1.6	Hoitovasteen arviointi:.....	5
1.7	Hodgkinin lymfooman sädehoito:.....	5
1.8	Iäkkäät ≥ 60 v potilaat:	5
1.9	Relapsin hoito:.....	5
1.10	Muutama erityisasia:.....	6
1.11	Seuranta:	6
2	NODULAARINEN LYMFOSYYTTIVALTAINEN B-SOLULYMFOOMA NLPHL	7
2.1	Ennustetekijät:.....	7
2.2	NLPHL ensilinjan hoito.....	8
2.3	Relapsin hoito	8
3	KIRJALLISUUS	9

1 KLASSINEN HODGKININ LYMFOOMA

Hodgkinin lymfooman ilmaantuvuus on nousussa; v. 2020 Suomessa todettiin Syöpärekisterin mukaan 170 uutta tapausta (1). Hodgkinin lymfooman ennuste on hyvä. Yli 80 % kaikista potilaista paranee, nuorista yli 90 %. Hoito suunnitellaan ennusteellisten kliinisten riskitekijöiden perusteella. Hoitosuunnitelma ja vasteen arviointi suositellaan käsittelemään keskitetysti yo-sairaaloiden moniammatillisissa lymfoomameetingeissä.

1.1 Alatyypit:

Klassisen Hodgkinin lymfooman alatyypit:

- sidekudoskyhmyinen
- sekasoluinen
- runsaslymfosyyttinen
- vähälymfosyyttinen

1.2 Diagnostiikka:

Anamneesi (yleisoireet!), kokonainen imusolmuke tuorenäytteenä, kaulan ja vartalon TT ja PET-TT. Fokaalinen luusto/luuydinkertymä PET-TT:ssä riittää luuydinaffiision osoittamiseen (2). Rutiiniverikokeiden lisäksi La, TVK, albumiini (riskitekijät), virustutkimukset (hepatiitit, HIV).

Fertiili-ikäisillä arvioidaan hoidon aiheuttaman infertiliteetin riski. Miespotilaille suositellaan ennen hoitoa siemennesteen talteenottoa ja naispotilaille fertilitettineuvontaa ja tapauskohtaisesti munasolujen tai alkion pakastusta.

1.3 Levinneisyys:

Ann Arbor

- Aste I Lymfooma yhdellä imusolmukealueella tai yhdessä lymfaattisessa elimessä
- Aste II Lymfooma kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella palleaa
- Aste III Lymfooma imusolmukkeissa molemmilla puolilla palleaa
- Aste IV Lymfooma disseminoituneena yhdessä tai useammassa ekstralymfaattisessa elimessä tai kudoksessa
- E Yksittäinen ekstralymfaattisen elimen infiltraatio
- B Selittämätön lämpöily >38°C, merkittävä yöhikoilu, >10 % painonlasku 6 kk:ssa

1.4 Ennustetekijät:

Paikallinen tauti (Stage I – II):

- iso mediastinumien tuumori (> 1/3 rintakehän leveydestä)
- tautia imusolmukkeiden ulkopuolisessa elimessä
- ≥ 3 affisoitunutta imusolmukealuetta
- La >50mm/t (ST IA, ST IIA), La >30mm/t (ST IB, ST IIB)

Levinnyt tauti (Stage IIB – IV): IPS-riskipisteitys

- ikä ≥ 45
- miessukupuoli
- anemia, Hb < 105g/dl
- hypoalbuminemia (alb < 40g/l)
- leukosytoosi (leuk ≥ 15 x 10⁹/l)
- lymfopenia (lymf < 0.6 x 10⁹/l)
- taudin levinneisyys imusolmukealueiden ulkopuolelle

5-v elossaolo IPS-riskitekijöiden mukaan (3):

Pisteet	5v elossaolo
0-1	90%
2	81%
3	75%
4	61%
≥5	56%

Varhainen FDG-PET-TT kuvantamistulos toisen solunsalpaajakuurin jälkeen (PET2) on vahva ennusteellinen tekijä. Hoitovaste suositellaan luokittelemaan Deauville-asteikon mukaisesti (4):

Deauville-luokka	Määritelmä
1	Ei aktiivisuutta
2	Aktiivisuus on korkeintaan välikarsinan veritaustan tasoa
3	Aktiivisuus on voimakkaampaa kuin välikarsinassa, mutta korkeintaan maksan tasoa
4	Maksan tasoa voimakkaampi aktiivisuus
5	Huomattavasti maksan tasoa voimakkaampi aktiivisuus

1.5 Klassisen Hodgkinin lymfooman hoito:

a) Paikallinen tauti (Stage I – IIA):

ST I - IIA ilman riskitekijöitä:

ABVD x 2 + 20 Gy (5)

tai harkiten ABVD x 3 ilman sädehoitoa, jos PET-TT on negatiivinen (Deauville 1-2) solunsalpaajien jälkeen (6). Tämä sopii tapauskohtaisesti harkittavaksi etenkin, jos tauti on mediastinumien alueella, jolloin sädeannos sydämen ja keuhkojen alueelle muodostuisi suureksi lisäten myöhäishaittojen riskiä.

ST I - IIA + riskitekijä:

↗ PET-TT negat: **ABVD x 2 + sädehoito ad 30 Gy**

ABVD x 2 → PET-TT

↘ PET-TT posit: **eBEACOPDac* x 2 + sädehoito ad 30 Gy**

Varhaisen hoitovasteen arviointia toisen ABVD-syklin jälkeen suositellaan. PET2 positiivisilla (Deauville 4-5) hoidon intensifiointi eBEACOPP*iin on parantanut hoitotuloksia (7)

Tapauskohtaisesti hoito voidaan toteuttaa kokonaan solunsalpaajilla stage IIB-IV-levinneisyyden tapaan potilailla, joilla mediastinumien alueen sädehoidon arvioidaan lisäävän merkittävästi sädehoidon myöhäishaittojen riskiä.

b) Levinnyt tauti (Stage IIB – IV):

ABVD x 6 tai **eBEACOPDac* x 6** harkinnan mukaan etenkin, jos $IPS \geq 3$ (8-10)

Ensisijaisesti suositellaan hoitoaloitusta ABVD:llä ja hoidon muokkausta vasteen mukaan PET2:n jälkeen. Hoidon intensifioinnilla ABVD:sta eBEACOPP* x 4-hoitoon PET2-positiivisilla (Deauville 4-5) on saatu hyviä tuloksia (11-14). Jos taas PET2 on negatiivinen (Deauville 1-3) kahden ABVD:n jälkeen, bleomysiinin poisjättäminen keuhkotoksisuuden vähentämiseksi ei heikennä hoitotuloksia.

Korkean IPS-riskiluokan potilailla hoito voidaan aloittaa myös eBEACOPDac:lla, jolloin hoito on

^{*)} eBEACOPDac:ssa eBEACOPP-kuurin prokarbatsiini on korvattu dakarbatsiinilla (250 mg/m² pv 2-3), mikä vähentää hoidon luuydin- ja sukusolutoksisuutta, mutta hoidon teho on vastaava (10). eBEACOPP:n sijaan suositellaan eBEACOPDac-kuurin käyttöä

toksisempaa (9). Jos PET2 on negatiivinen (Deauville 1-2) kahden eBEACOPDac-kuurin jälkeen, on ennuste hyvä ja yhteensä 4 eBEACOPDac-kuuria riittää (15). Vaihtoehtona on kahden hoidon jälkeen Deauville 1-3 vasteessa keventää hoitoa siirtymällä ABVD x 4 –hoitoon (16).

Brentuksimabivedotiinin yhdistämistä AVD-hoitoon suositellaan korkean riskin potilaille etenkin, jos bleomysiini ei sovellu käytettäväksi tai potilaalla ei arvioida olevan edellytyksiä hoidon intensifointiin tai korkea-annoshoitoon (17).

1.6 Hoitovasteen arviointi:

Jos hoitoa on eskaloitu, suositellaan vasteen kuvaamista kahden eskaloidun hoidon jälkeen. Koko lääkehoitajakson lopuksi hoitovaste suositellaan arvioitavaksi varjoainetehosteisella TT- ja PET-TT-kuvauksella. Jos hoidon jälkeen todetaan PET-positiivisia, epäilyttäviä muutoksia, suositellaan muutosten biopsointia. Sädehoidon jälkeen PET-TT suositellaan tehtäväksi aikaisintaan 4 kuukauden kuluttua väärin positiivisten löydösten välttämiseksi.

1.7 Hodgkinin lymfooman sädehoito:

Lymfoomien sädehoitosuositus

Paikallisen Hodgkinin lymfooman hoidossa sädehoito kuuluu hoitoon em. hoitosuosituksen mukaisesti. Levinneen Hodgkinin lymfooman hoidossa on näyttöä, ettei PET-negatiivisia jätetuumoreita tarvitse sädehoitoa, jätetuumorin tai lähtövaiheen bulkkituumorin koosta riippumatta (18).

1.8 Iäkkäät ≥ 60 v potilaat:

Hoitona suositellaan ensisijaisesti AVD-yhdistelmää keuhkotoksisuuden välttämiseksi, toissijaisena CHOP21 valkosolukasvutekijän kanssa. Alle 70 v., erittäin hyväkuntoisille, voidaan tapauskohtaisesti harkita myös ABVD:n käyttöä.

Kardiologin arviota suositellaan iäkkäille ennen hoidon aloitusta sydämen pumppuvoiman arvioimiseksi.

1.9 Relapsin hoito:

Nuorilla, alle 65-70 v suositellaan induktiosolunsalpaajahoitoa ja suotuisassa vasteessa korkea-annoshoitoa autologisen kantasolusiirron turvin, jos potilaalla ei ole vaikeita liitännäissairauksia ja suorituskyky on hyvä. Induktiosolunsalpaajahoitoina käytetään platinapohjaista hoitoa kuten DHAP, ICE, GDP tai BeGEV (19). Brentuksimabivedotiinin yhdistäminen induktiosolunsalpaajahoitoon on faasi II tutkimusten perusteella turvallista ja tehokasta (20, 21) PET-TT:n on oltava negatiivinen ennen korkea-annoshoitoon etenemistä.

Konsolidaationa annettu brentuksimabivedotiini autologisen kantasolusiirron jälkeen pidentää PFS:ää, mutta ei tuo elinaikahyötyä (22). Sitä suositellaan harkittavaksi korkean uusiutumisriskin (≥ 2 tekijää seuraavista: varhainen (<12 kk) relapsi primäärihoidon jälkeen tai primaaristi refraktaari tauti; PR- tai SD-vaste salvagehoidolle; ekstranodaalinen tai B-oireinen relapsi; ≥ 2 salvagehoitolinjaa käytetty) potilaille tai potilaille, joiden jatkohoitovaihtoehdot intensiivihoidon jälkeen (allogeeninen kantasolusiirto) ovat rajalliset.

Korkea-annoshoidon jälkeen uusiutuneen tai kahdelle hoitolinjalle refraktaarin taudin hoitoon suositellaan ensisijaisesti PD-1 vasta-aine pembrolitsumabia tai nivolumabia, joista pembrolitsumabilla on saatu pidempi tautivapaa aika brentuksimabivedotiiniin verrattuna (23). PD-1 vasta-ainehoidon jälkeen voidaan harkita konsolidaationa allogeenista kantasolusiirtoa.

Autologisen kantasolusiirron jälkeen uusiutuneessa taudissa voidaan nuorille, lääkeshoidolle reagoivassa taudissa harkita allogeenista kantasolusiirtoa.

1.10 Muutama erityisasia:

Neutropeeniset infektiot ovat harvinaisia nuorilla aikuisilla ABVD-hoidon yhteydessä, joten neutropenia ei ole este toteuttaa hoitoa. Hoitointensiteetin säilyttäminen on tärkeää. Jos vakavia infektioita ilmenee, valkosolukasvutekijäksi valitaan yleensä lyhytvaikutteinen filgrastiimi. Valkosolukasvutekijän epäillään lisäävän bleomysiinin keuhkohaittoja. Suora tutkimusnäyttö kuitenkin puuttuu.

1.11 Seuranta:

Nuorilla, joilla kuratiivinen hoito on vielä mahdollinen, tiheämpi seuranta ad 2 v. sen jälkeen harventaen. Suurin osa uusiutumista jää kiinni oireiden perusteella. Rutiininomaisissa seurantakuvauksissa voidaan löytää vain pieni osa taudin uusiutumista.

Seurannassa on huomioitava pitkäaikaissivuvaikutukset: sekundaarisyövät (rintasyöpä, keuhkasyöpä, melanooma, pehmytkudossarkoomat), sydäntoksisuus (sepelvaltimotauti, läppäviat, kardiitti, kardiomyopatia), hypotyreoosi, keuhkotoksisuus (bleomysiini/valkosolukasvutekijä) ja fertiilitietin häiriöt. Syöpäspesifisen seurannan päättyessä laaditaan perusterveydenhuoltoon ohjeistus pitkäaikaishaittojen mahdollisuudesta ja seurantatarpeesta. Osassa yo-sairaaloista toimii nuorena syövän sairastaneiden jälkiseurantaan erikoistunut poliklinikka, jonne voi ohjata spesifin seurannan päätyttyä alle 25-vuotiaana lymfooman sairastaneita (24).

Rintakehän sädehoidon jälkeinen rintasyövän seulonta vähentää kuolleisuutta rintasyöpään. Rintakehän sädehoidon < 30 -vuotiaana saaneille suositellaan mammografiaa ja rintojen MRI-tutkimusta kahden vuoden välein alkaen 8 vuotta sädehoidon päättymisestä (25, 26).

2 NODULAARINEN LYMFOSYYTTIVALTAINEN B-SOLULYMFOOMA NLPHL

NLPHL eroaa biologialtaan ja kliiniseltä kovaltaan klassisesta Hodgkinin lymfoomasta ja uusissa luokituksissa käytetään jo osittain termiä nodulaarinen lymfosyyttivaltainen B-solulymfooma (NLPBCL) (27,28). NLPHL kattaa Suomessa n. 15 % kaikista Hodgkinin lymfoomista (29) ja on yleisempi miessukupuolella. Suurin osa taudeista on diagnoosivaiheessa levinneisyydeltään stage I – II. Potilailla on harvoin yleisoireita.

Taudinkulku on hidas ja ennuste parempi kuin klassisessa Hodgkinin lymfoomassa, mutta pitkäaikaisseurannassa lymfooma uusiutuu noin neljäsosalla potilaista. NLPHL voi transformoitua aggressiivisemmaksi lymfoomaksi (diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma ja T-solurikas B-solulymfooma) (30-32). Diagnostiikkavaiheessa suositellaan kuvaamaan varjoainetehosteisen kaulan ja vartalon TT:n lisäksi myös PET-TT. Jos kuvauksen perusteella on epäiltävissä transformaatiota, suositellaan uutta biopsiaa kohdentuen FDG-aktiivisimpiin imusolmukkeisiin. Histologisessa arviossa tulee määrittää FAN-luokitus (33), jonka jälkeen, perustuen kudoksenäytteen immunoarkkitehtuuriin, taudit jaetaan kasvutavaltaan kahteen alaryhmään; tyyppillinen kasvutapa (typical pattern; FAN A-B) sekä variantti kasvutapa (variant pattern; FAN C-F). Variantti kasvutapa (n. 25 % tapauksista) assosioituu laajempaan levinneisyyteen ja kohonneeseen uusiutumisiin (34).

2.1 Ennustetekijät:

Kliiniset riskitekijät:

- bulkkituumori
- mediastinaalinen massa
- B-oireet

Histologiset riskitekijät:

- FAN C, D tai E

Transformaatioon assosioituvat riskitekijät:

- perna-affiisio
- FAN E

2.2 NLPHL ensilinjan hoito

Stage IA:

- ISRT 30 Gy (35)
 - jos ≥ 1 riskitekijä, variantti kasvutapa tai epätäydellinen resektio
- aktiivinen seuranta
 - etenkin nuoret (<40 v) potilaat, joilla R0-resektio ja tyyppillinen kasvutapa eikä kliinisiä riskitekijöitä. Vaihtoehtona ISRT 30 Gy

Stage II, tyyppillinen kasvutapa, ei kliinisiä riskitekijöitä:

- Rituksimabi (R)-ABVD* x 2 ja ISRT 20 Gy (35-37) *tai*
- ISRT 30 Gy, jos imusolmukekasvu yhtenäinen sovittuen hyvin sädehoitokenttään

Stage II, variantti kasvutapa ja/tai kliinisiä riskitekijöitä:

- R-ABVD x 4* + ISRT 30 Gy (38) *tai*
- R-CHOP x 3 + ISRT 30 Gy

Stage III, tyyppillinen kasvutapa ilman kliinisiä riskitekijöitä eikä perna-affiisiota:

- aktiivinen seuranta (38)
- single-rituksimabi x 4, uusi hoitosarja 3 kk kuluttua vasteen saaneille (39)

Stage III-IV, variantti kasvutapa ja/tai kliinisiä riskitekijöitä ja/tai perna-affiisio

- R-CHOP x 6 (37,40)
- R-bendamustiini, R-COP jos antrasykliini ei sovellu käytettäväksi (41)

NLPHL:n hoitosuositukset perustuvat pääosin klassisen Hodgkinin lymfooman hoitotutkimuksiin, joissa NLPHL-potilaita on ollut taudin harvinaisuuden vuoksi vain pieni osa. Randomoituja hoitotutkimuksia ei ole olemassa, mutta lisääntyvä tutkimusnäyttö puoltaa immunoarkkitehtuurin huomiointia hoidon suunnittelussa ohjaten hoidon keventämisen matalan riskin potilailla. Hoitoa suunniteltaessa on syytä huomioida pitkäaikaishaitat. Paikallisissa taudeissa (stage I-II) pyritään kuraatioon, mutta levinneet taudit (stage III-IV) uusiutuvat usein seurannassa. Single-rituksimabin käyttöä paikallisen taudin ensi linjan hoidossa ei suositella uusiutumariskin vuoksi. Levinneen taudin hoidossa potilaiden on todettu hyötyvän alkyloivaa solunsalpaajaa sisältävästä hoidosta (42).

2.3 Relapsin hoito

Relapsiepäilyissa suositellaan uutta biopsiaa. Uusiutuneessa taudissa oireettomia potilaita voidaan edelleen seurata. Hoitoindikaation täytyessä voidaan käyttää rituksimabia yksinään tai yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa.

*¹Rituksimabi annetaan vain R-ABVD:n a-osassa

3 KIRJALLISUUS

1. Suomen syöpärekisteri <https://syoparekisteri.fi/>
2. Colette Z, El-Galahy T, ym. Prognostic Value of Bone Marrow Tracer Uptake Pattern in Baseline PET Scans in Hodgkin Lymphoma: Results from an International Collaborative Study. *J NuclMed* 2017; 58:1249-54.
3. 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; 19;339(21):1506-14
4. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, ym. 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; 32:3048–3058
5. Engert A, Plütschhow A, Eich H, ym. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363:640-652.
6. Radford J, Illidge T, Counsell N, ym. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 1598-607.
7. Andre M, Girinsky T, Federico M, ym. 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: 1786-94.
8. Canellos GP, Niedzwiecki D, Johnson JL. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2009; 10;361(24):2390-1
9. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, ym. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomized, open-label, phase 3 non- inferiority trial. *Lancet* 2012; 379:1791-99.
10. Santarsieri A, Sturgess K, Brice P, ym. Modification of escalated BEACOPP with dacarbazine substitution reduces toxicity while maintaining efficacy for the treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology* 2021; 39 https://doi.org/10.1002/hon.109_2880
11. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, ym. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374: 2419-29.
12. Press O, Li H, Schöder H, ym. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2020-27.
13. Gallamini A, Tarella C, Viviani S, ym. 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; 36:454-462
14. Luminari S, Fossà A, Trotman J, ym. Long-Term Follow-Up of the Response-Adjusted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma Trial. *J Clin Oncol* 2023; 26: JCO2301177
15. Borchmann P, Goergen H, Kobe C ym. 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: 2790-2802

16. Casasnovas R-O, Bouabdallah R, Brice R, ym. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 202–15
17. Ansell SM, Radford J, Connors JM ym. ECHELON-1 Study Group. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 28;387(4):310-320
18. Gallamini A, Rossi A, Patti C ym. Consolidation Radiotherapy Could Be Safely Omitted in Advanced Hodgkin Lymphoma With Large Nodal Mass in Complete Metabolic Response After ABVD: Final Analysis of the Randomized GITIL/FIL HD0607 Trial. *J Clin Oncol* 2020; 20;38(33):3905-3913.
19. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, ym. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3293-97
20. Stamatoullas A, Ghesquières H, Feugier P ym. Final results of brentuximab vedotin combined with ifosfamide-carboplatin-etoposide in first refractory/relapsed Hodgkin lymphoma: a lymphoma study association phase I/II study. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(13):3063-3071.
21. Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra JM ym. 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; 1;106(4):1129-1137.
22. Moskowitz C, Nademanee A, Masszi T, ym. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385:1853-62.
23. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A ym. 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):512-524.
24. Sunela K, Leppä S, Kuittinen O ym. Lymfoomahoitojen jälkeiset pitkäaikaishaitat, niiden ehkäisy ja seuranta. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2020; 136(21): 2373-81.
25. Hodgson DC, Cotton C, Crystal P, Nathan PC. Impact of Early Breast Cancer Screening on Mortality Among Young Survivors of Childhood Hodgkin's Lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108.
26. Ng A, Garber J, Diller L, ym. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:2282-88.
27. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, ym. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7):1720-1748.
28. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, ym. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022; 15;140(11):1229-1253.
29. Juntikka T, Malila N, Ylöstalo T, Merikivi M, Jyrkkiö S. Epidemiology of classic and nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in Finland in 1996-2015. *Acta Oncol* 2020; 59: 574–581.

30. Posthuma HLA, Zijlstra JM, Visser O, Lugtenburg PJ, Kersten MJ, Dinmohamed AG. Primary therapy and survival among patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a population-based analysis in the Netherlands, 1993-2016. *Br J Haematol* 2020; 189: 117–121.
31. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, Sasse S, Baues C, Böll B ym. 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: 698–705.
32. Kalashnikov I, Tanskanen T, Pitkaniemi J, Malila N, Jyrkkiö S, Leppä S. Transformation and outcome of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a Finnish Nationwide population-based study. *Blood Cancer J* 2021; 11: 1–6.
33. Fan Z, Natkunam Y, Bair E, Tibshirani R, Warnke RA. Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1346–1356.
34. Hartmann S, Eichenauer DA, Plütschow A ym. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2013; 122: 4246–4252.
35. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M ym. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29: iv19–iv29.
36. Cencini E, Fabbri A, Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2017; 176: 831–833.
37. Pugliese N, Picardi M, Della Pepa R ym. Rituximab-Containing Risk-Adapted Treatment Strategy in Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma: 7-Years Follow-Up. *Cancers* 2021; 7;13(8):1760.
38. Borchmann S, Joffe E, Moskowitz CH ym. Active surveillance for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019; 133: 2121–2129.
39. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT ym. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 20;32(9):912-8.
40. Fanale MA, Cheah CY, Rich A ym. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 130: 472–477.
41. Prusila REI, Haapasaari K-M, Marin K ym. R-Bendamustine in the treatment of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Acta Oncol* 2018; 57: 1265–1267.
42. Spinner MA, Varma G, Advani RH. Modern principles in the management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2019; 184: 17–29.