Suomen lymfoomaryhmä

HODGKININ LYMFOOMA JA NODULAARINEN LYMFOSYYTTIVALTAINEN HODGKININ LYMFOOMA

Hoitosuositus 22.10.2025

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: 3
1.4 Ennustetekijät: 3
1.5 Klassisen Hodgkinin lymfooman hoito: 4
a) Paikallinen tauti (Stage I – IIA): 4
b) Levinnyt tauti (Stage IIB – IV): 5
1.6 Hoitovasteen arviointi: 6
1.7 Hodgkinin lymfooman sädehoito: 6
1.8 Relapsin hoito: 6
1.9 Seuranta: 6
2 NODULAARINEN LYMFOSYYTTIVALTAINEN B-SOLULYMFOOMA NLPHL 7
2.1 Ennustetekijät: 8
2.2 NLPHL ensilinjan hoito 8
2.3 Relapsin hoito 9
3 KIRJALLISUUS 10

Suomen lymfoomaryhmä

1 KLASSINEN HODGKININ LYMFOOMA

Hodgkinin lymfoomaa todettiin v. 2023 Syöpärekisterin mukaan 189 uutta tapausta [1]. Hodgkinin lymfoomat ovat nuorten aikuisten syöpiä, sillä potilaat ovat usein 20–30-vuotiaita; toinen esiintymishuippu on yli 60 vuoden ikäisillä. 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 (WHO5)[2]:

- sidekudoskyhmyinen
- sekasoluinen
- runsaslymfosyyttinen
- vähälymfosyyttinen

1.2 Diagnostiikka:

Anamneesi (yleisoireet!), kokonainen imusolmuke tuorenäytteenä, kaulan ja vartalon TT ja FDG-PET-TT. Fokaalinen luusto/luuydinkertymä PET-TT:ssä osoittaa luuydinaffiision luotettavasti [3]. Rutiiniverikokeiden lisäksi La, TVK, albumiini (riskitekijät), virustutkimukset (hepatiitit, HIV). Naisilta on otettava raskaustesti ennen kuvantamistutkimusten käynnistymistä.

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

Iäkkäille suositellaan kardiologin arviota ennen hoidon aloitusta sydämen toimintakapasiteetin ja optimaalisen sydänlääkityksen arvioimiseksi.

Suomen lymfoomaryhmä

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 mediastinumin tuumori (> 1/3 rintakehän leveydestä)
- tautia imusolmukkeen 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-riskipisteytys

- ikä ≥ 45 v.
- miessukupuoli
- anemia, Hb < 105 g/l
- hypoalbuminemia (alb < 40 g/l)
- leukosytoosi (leuk ≥ 15 x 10^9/l)
- lymfopenia (lymf < 0.6 x 10^9/l)
- taudin levinneisyys imusolmukealueiden ulkopuolelle

5-v elossaolo IPS-riskitekijöiden mukaan [4]:

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

Suomen lymfoomaryhmä

Varhainen FDG-PET-TT kuvantamistulos toisen solunsalpaajakuurin jälkeen (PET2) on vahva ennusteellinen tekijä. Hoitovaste suositellaan luokittelemaan Deauville-asteikon mukaisesti [5]:

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 [6]

tai harkiten ABVD x 3 ilman sädehoitoa, jos PET-TT on negatiivinen (Deauville 1-2) kolmen syklin jälkeen [7]. Tämä sopii tapauskohtaisesti harkittavaksi etenkin, jos tauti on mediastinumin alueella, jolloin sädeannos sydämen ja keuhkojen alueelle muodostuisi suureksi lisäten myöhäishaittojen riskiä.

ST I - IIA + riskitekijä:

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

ABVD x 2 → PET-TT

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

Suomen lymfoomaryhmä

Hoitovaste arvioidaan toisen ABVD-syklin jälkeen. PET2-positiivisilla (Deauville 4-5) hoidon intensifiointi eBEACOPP-tyyppiseen hoitoon on parantanut hoitotuloksia [8]

Tapauskohtaisesti hoito voidaan toteuttaa kokonaan solunsalpaajin stage IIB-IV-levinneisyyden tapaan potilailla, joilla mediastinumin alueen sädehoidon arvioitaisiin lisäävän merkittävästi sädehoidon myöhäishaittojen riskiä.

b) Levinnyt tauti (Stage IIB – IV):

Stage IIB – IV, hyväkuntoinen, alle 50–60 v; ei neuropatiaa:

BrECADD x 4-6 PET2-vasteen mukaisesti [9]

Stage III-IV, yli 50 v; ei vasta-aihetta immunologiselle hoidolle:

Nivolumabi-AVD x 6 [10]

BrECADD on intensiivinen, tehokas ja randomisoidun vertailun perusteella paremmin siedetty kuin eBEACOPP[9], joten sitä suositellaan ensilinjan hoitona nuorille stage IIB-IV Hodgkinin lymfoomaa sairastaville potilaille. Yli 50-vuotiaille hoito on yleensä liian toksinen.

PET2-negatiivisille (Deauville 1–3) annetaan neljä, PET2-positiivisille (Deauville 4–5) kuusi BrECADD-kuuria.

N-AVD on puolestaan randomisoidun vertailun perusteella tehokkaampi ja paremmin siedetty kuin BV-AVD ja erityisen tehokas iäkkäillä (> 60 v) potilailla, jotka eivät siedä AVD:tä tehokkaampaa hoitoa [10,11]. N-AVD:tä suositellaan kaikille yli 50-vuotiaille edennyttä Hodgkinin lymfoomaa sairastaville sekä niille alle 50-vuotiaille, joille BrECADD-hoidon arvioidaan olevan liian toksinen.

Hoidon valinnassa on huomioitava hoitoihin liittyvät haitat (mm. brentuksimabivedotiinin neuropatia) sekä vasta-aiheet (aktiivinen autoimmuunisairaus, mahdollinen aiempi antrasykliinin annos).

Jos brentuksimabivedotiini tai nivolumabi eivät sovellu käytettäväksi ensilinjan hoitoon, suositellaan alle 60-vuotiaille eBEACOPDac [12–14] x 4-6 (PET2-negatiivisilla AVD-hoitoon de-eskaloiden)[15] ja iäkkäämmille AVD-hoitoa.

1.6 Hoitovasteen arviointi:

Koko lääkehoitojakson lopuksi hoitovaste suositellaan arvioitavaksi varjoainetehosteisella TT- ja FDG-PET-TT-kuvauksella. Jos hoidon jälkeen todetaan FDG-positiivisia, epäilyttäviä muutoksia, suositellaan muutosten biopsointia. Sädehoidon jälkeen PET-TT suositellaan tehtäväksi aikaisintaan 4 kuukauden kuluttua väärien positiivisten löydösten välttämiseksi.

1.7 Hodgkinin lymfooman sädehoito:

Paikallisen Hodgkinin lymfooman hoidossa sädehoito kuuluu hoitoon em. hoitosuositusten mukaisesti. Levinneen Hodgkinin lymfooman hoidossa on näyttöä, ettei PET-negatiivisia jätetuumoreita tarvitse sädehoitoa, jätetuumorin tai lähtövaiheen bulkkituumorin koosta riippumatta[16].

Sädehoidon indikaatiot ja toteutus kuvataan tarkemmin erillisessä lymfoomien sädehoitosuosituksessa.

1.8 Relapsin hoito:

Biopsiavarmennetun, primaaristi refraktaarin tai relapoituneen Hodgkinin lymfooman hoitoon suositellaan joko brentuksimabivedotiinia tai immunologista lääkitystä (platinapohjaiseen) solunsalpaajahoitoon yhdistettynä riippuen siitä, mitä hoitoa potilas on saanut I-linjassa. Hyvässä vasteessa, hyväkuntoisille, alle 65–70-vuotiaille, suositellaan täydentävänä korkea-annoshoitoa autologisen kantasolusiirron turvin. Tarvittaessa korkea-annoshoidon jälkeen voidaan antaa täydentävää sädehoitoa FDG-PET-TT aktiivisiin jäännöstuumoreihin ja harkita korkean uusiutumisriskin potilaalle ylläpito-brentuksimabivedotiinia[17], ellei potilas ole vielä aiemmin saanut brentuksimabivedotiinia.

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

1.9 Seuranta:

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

Suomen lymfoomaryhmä

Seurannassa on huomioitava pitkäaikaissivuvaikutukset: sekundaarisyövät (rintasyöpä, keuhkosyöpä, melanooma, pehmytkudossarkoomat), sydäntoksisuus (sepelvaltimotauti, läppäviat, kardiitti, kardiomyopatia), hypotyreoosi, keuhkotoksisuus (bleomysiini/valkosolukasvutekijä) ja fertiliteetin 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[18].

Rintakehän sädehoidon jälkeinen rintasyövän seulonta toteutetaan erikoissairaanhoidossa potilaille, joille on annettu mediastinaalinen tai koko vartalon/rintakehän sädehoito alle 30 v. iässä siten, että rinnan sädeannos on ≥ 10 Gy; seulontatutkimuksena on rintojen MRI vuosittain 25 v. iästä alkaen mutta aikaisintaan 8 vuotta sädehoidon päättymisen jälkeen [19,20].

2 NODULAARINEN LYMFOSYYTTIVALTAINEN B-SOLULYMFOOMA NLPHL

NLPHL eroaa biologialtaan ja kliiniseltä kuvaltaan klassisesta Hodgkinin lymfoomasta ja uusissa luokituksissa käytetään jo osittain termiä nodulaarinen lymfosyyttivaltainen B-solulymfooma (NLPBL) [2,21]. NLPHL kattaa Suomessa n. 15 % kaikista Hodgkinin lymfoomista [22] 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)[23–25]. Diagnostiikkavaiheessa suositellaan kuvaamaan varjoainetehosteisen kaulan ja vartalon TT:n lisäksi myös FDG-PET-TT. Jos kuvauksen perusteella on epäiltävissä transformaatiota, suositellaan uutta biopsiaa kohdentuen FDG-aktiivisimpiin imusolmukkeisiin.

Histologisessa arviossa tulee määrittää FAN-luokitus [26], jonka jälkeen, perustuen kudosnäytteen immunoarkkitehtuuriin, taudit jaetaan kasvutavaltaan kahteen alaryhmään; tyypillinen kasvutapa (typical pattern; FAN A-B) sekä variantti kasvutapa (variant pattern; FAN C-F). Variantti kasvutapa (n. 25 % tapauksista) assosioituu laajempaan levinneisyyteen ja kohonneeseen uusiutumisriskiin [27].

2.1 Ennustetekijät:

Riskitekijät (LP-IPS)[28]*:*

- ikä ≥ 45 v
- Stage III-IV levinneisyys
- Hb < 105 g/l
- perna-affiisio

LP-IPS-pisteet ≥ 3–4 sekä Fan-luokka E korreloivat huonompaan ennusteeseen (tautivapaa aika ja kokonaiselinaika sekä transformaatioriski). Toistaiseksi hoitoa ohjaavia tutkimuksia pisteytystä käyttäen ei ole vielä tehty.

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 [29]

  -jos ≥ 1 riskitekijä, variantti kasvutapa tai epätäydellinen resektio
- aktiivinen seuranta

  -etenkin nuoret (<40 v) potilaat, joilla R0-resektio ja tyypillinen kasvutapa eikä kliinisiä riskitekijöitä. Vaihtoehtona ISRT 30 Gy.

Stage II, tyypillinen kasvutapa, ei kliinisiä riskitekijöitä:

- ISRT 30 Gy, jos imusolmukekasvu on yhtenäinen ja sopii sädehoitokenttään *tai*
- Rituksimabi (R)-ABVD* x 2 ja ISRT 20 Gy [29–32] *tai*
- Aktiivinen seuranta [33,34]

Stage II, variantti kasvutapa ja/tai kliinisiä riskitekijöitä:

- R-ABVD x 4* + ISRT 30 Gy [29] *tai*
- R-CHOP x 3 + ISRT 30 Gy

Stage III, tyypillinen kasvutapa ilman muita kliinisiä riskitekijöitä:

- aktiivinen seuranta[33,34] *tai*
- single-rituksimabi x 4, uusi hoitosarja 3 kk kuluttua vasteen saaneille [35]

Stage III-IV, variantti kasvutapa ja/tai muita kliinisiä riskitekijöitä:

- R-CHOP x 6 [31,36]
- R-bendamustiini, R-COP jos antrasykliini ei sovellu käytettäväksi [37,38]

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

NLPHL:n hoitosuositukset perustuvat pääosin klassisen Hodgkinin lymfooman hoitotutkimuksiin, joissa NLPHL-potilaita on ollut taudin harvinaisuuden vuoksi vain pieni osa. Satunnaistettuja NLPHL spesifisiä hoitotutkimuksia ei ole olemassa, mutta tutkimusnäyttö puoltaa immunoarkkitehtuurin huomiointia hoidon suunnittelussa ohjaten hoidon keventämisen matalan riskin potilailla. Hoitoa suunnitellessa on syytä huomioida pitkäaikaishaitat. Paikallisissa, erityisesti yhteen sädehoitokenttään mahtuvissa 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[39].

2.3 Relapsin hoito

Relapsiepäilyissä suositellaan uutta biopsiaa. Uusiutuneessa taudissa oireettomia potilaita voidaan edelleen seurata. Hoitoindikaation täyttyessä voidaan käyttää rituksimabia yksinään tai yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa. Mikäli todetaan aiemmin hoidetun NLPHL:n transformoituminen aggressiivisempaan tautimuotoon, suositellaan immunokemoterapiaa. Solunsalpaaja valikoidaan sen mukaan mitä ei ole käytetty aikaisemmissa hoidoissa. Autologisella kantasolusiirrolla tuettua intensiivisolunsalpaajahoitoa ei suositella.

Suomen lymfoomaryhmä

3 KIRJALLISUUS

1. Syöpätilastosovellus. Syöpärekisteri. https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
3. Zwarthoed C, El-Galaly TC, Canepari M, et al. Prognostic Value of Bone Marrow Tracer Uptake Pattern in Baseline PET Scans in Hodgkin Lymphoma: Results from an International Collaborative Study. *J Nucl Med*. 2017;58(8):1249-1254. doi:10.2967/jnumed.116.184218
4. 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*. 339(21):1506-1514. doi:10.1056/NEJM199811193392104
5. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, 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):3048-3058. doi:10.1200/JCO.2013.53.5229
6. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363(7):640-652. doi:10.1056/NEJMoa1000067
7. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 372(17):1598-1607. doi:10.1056/NEJMoa1408648
8. André MPE, Girinsky T, Federico 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):1786-1794. doi:10.1200/JCO.2016.68.6394
9. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, 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):341-352. doi:10.1016/S0140-6736(24)01315-1
10. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2024;391(15):1379-1389. doi:10.1056/NEJMoa2405888
11. Rutherford SC, Li H, Herrera AF, et al. Nivolumab-AVD Versus Brentuximab Vedotin-AVD in Older Patients With Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma Enrolled on S1826. *J Clin Oncol*. 2025;43(27):2968-2973. doi:10.1200/JCO-25-00204
12. Canellos GP, Niedzwiecki D, Johnson JL. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2390-2391. doi:10.1056/NEJMc0906731
13. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1791-1799. doi:10.1016/S0140-6736(11)61940-5
14. Santarsieri A, Sturgess K, Brice P, et al. Modification of escalated BEACOPP with dacarbazine substitution reduces toxicity while maintaining efficacy for the treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol*. 2021;39(S2):hon.109_2880. doi:10.1002/hon.109_2880
15. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, 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):202-215. doi:10.1016/S1470-2045(18)30784-8
16. Gallamini A, Rossi A, Patti C, et al. 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;38(33):3905-3913. doi:10.1200/JCO.20.00935
17. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, 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):1853-1862. doi:10.1016/S0140-6736(15)60165-9
18. Sunela K, Leppä S, Kuittinen O, et al. Lymfoomahoitojen jälkeiset pitkäaikaishaitat, niiden ehkäisy ja seuranta. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 2023;139(2):107-116
19. Hoitosuositus - Suomen Rintasyöpäryhmä ry. https://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/hoitosuositus/

20. Mulder RL, Hudson MM, Bhatia S, et al. Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer From the International Guideline Harmonization Group. *J Clin Oncol*. 2020;38(35):4194-4207. doi:10.1200/JCO.20.00562
21. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253. doi:10.1182/blood.2022015851
22. 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(5):574-581. doi:10.1080/0284186X.2019.1711166
23. 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(1):117-121. doi:10.1111/bjh.16290
24. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, 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. doi:10.1200/JCO.19.00986
25. Kalashnikov I, Tanskanen T, Pitkäniemi 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(12):203. doi:10.1038/s41408-021-00586-1
26. 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(10):1346-1356. doi:10.1097/00000478-200310000-00007
27. Hartmann S, Eichenauer DA, Plütschow A, et al. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*. 2013;122(26):4246-4252; quiz 4292. doi:10.1182/blood-2013-07-515825
28. Binkley MS, Flerlage JE, Savage KJ, et al. International Prognostic Score for Nodular Lymphocyte–Predominant Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2024;42(19):2271-2280. doi:10.1200/JCO.23.01655
29. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 29(Suppl 4):iv19-iv29. doi:10.1093/annonc/mdy080
30. Cencini E, Fabbri A, Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2017;176(5):831-833. doi:10.1111/bjh.14001
31. Pugliese N, Picardi M, Della Pepa R, et al. Rituximab-Containing Risk-Adapted Treatment Strategy in Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma: 7-Years Follow-Up. *Cancers*. 2021;13(8):1760. doi:10.3390/cancers13081760
32. Gotti M, Sciarra R, Pulsoni A, et al. Role of Rituximab Addition to First-line Chemotherapy Regimens in Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. *HemaSphere*. 2023;7(4):e837. doi:10.1097/HS9.0000000000000837
33. Borchmann S, Joffe E, Moskowitz CH, et al. Active surveillance for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019;133(20):2121-2129. doi:10.1182/blood-2018-10-877761
34. Rogness VM, Wei W, Cortese M, Hill BT. Impact of active surveillance at time of diagnosis on overall survival in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A National Cancer Database study. *Leuk Res*. 2023;134:107402. doi:10.1016/j.leukres.2023.107402
35. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):912-918. doi:10.1200/JCO.2013.53.2069
36. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(4):472-477. doi:10.1182/blood-2017-02-766121
37. Prusila REI, Haapasaari KM, Marin K, et al. R-Bendamustine in the treatment of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Acta Oncol*. 2018;57(9):1265-1267. doi:10.1080/0284186X.2018.1450522
38. Vuolio T, Kuittinen O, Väyrynen JP, et al. R-bendamustine in the treatment of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma-An extended follow-up. *Br J Haematol*. 2023;202(4):e24-e26. doi:10.1111/bjh.18896
39. 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. doi:10.1111/bjh.15616