

Hodgkin Lenfoma Tanı ve Tedavi Klavuzu

Epidemiyoloji

En sık genç erişkinlerde 20-40 yaşları arasında görülürken, görülme sıklığı 55 yaşından sonra ikinci bir artış gösterir. Toplumda 2.3/100.000 oranında görülür. En sık klasik Hodgkin Lenfoma (HL) alt tipi (%95) görülürken daha az sıklıkla nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) alt tipi görülür (%5).

Tanı:

Evreleme Risk Değerlendirmesi

Evrelemede revize edilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır. Evreleme amaçlı Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) öncelikli tercih olmakla birlikte, PET'e ulaşılamayan merkezlerde kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT yapılmalıdır. Kemik iliği biyopsisinin PET-BT incelemesi yapılmış hastalarda yapılmasına gerek yoktur. [1-3] Evrelemede lenf düğümlerinin dağılımı dikkate alınmalıdır. Evreleme ile birlikte yaş, sedimantasyon, B semptomlarının varlığı, kitlesel (bulky) hastalık, tutulu alan sayısı gibi (Tablo 1) değişkenlere göre hastalar 3 risk grubuna ayrılır:

- 1) Erken evre olumlu gidişli (Evre I-II, herhangi bir olumsuzluk faktörü yok)
- 2) Erken evre olumsuz gidişli (Evre I-II, olumsuzluk faktörlerinden herhangi bir tanesine sahip hastalık)
- 3) İleri evre (Evre III-IV hastalık)

Tablo 1: Evre I-II HL'da farklı grupların olumsuzluk faktörleri

Risk Faktörü	GHSg	EORTC	NCIC	NCCN
Yaş		≥50	≥40	
Histoloji			Karışık hücreli veya lenfositten fakir	
Sedimentasyon ve B semptomu	>50 mm/s, asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s, asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s veya herhangi bir B semptomu varlığı	>50 mm/s veya herhangi bir B semptomu varlığı
Mediastinal kitle	MMR >0.33	MTR >0.35	MMR >0.33 veya >10 cm	MMR >0.33
Nodal alan sayısı	≥3	≥4	≥4	≥4
Ekstranodal lezyon	varlığı			
Kitleli (bulky) hastalık				>10 cm

Evrelemede kullanılan lenf nodu bölgeleri ile olumsuzluk faktörü olan lenf nodu alanları farklı iki kavramdır.

Alman Hodgkin Lenfoma Grubu ile uyumlu subdiyafragmatik alanları da içeren lenf nodu alanları [4]

- Alan A: Sağ servikal + sağ infra-/supra-klavikular/nokal lenf nodları
- Alan B: Sol servikal + sol infra-/supra-klavikular/nokal lenf nodları
- Alan C: Sağ/sol hilar + mediastinal lenf nodları
- Alan D: Sağ aksiller lenf nodları
- Alan E: Sol aksiller lenf nodları
- Alan F: Karın üst bölgesindeki lenf nodları (dalak ve karaciğer hilusu ile çölyak alan)
- Alan G: Karın alt bölgesindeki lenf nodları
- Alan H: Sağ iliyak lenf nodları
- Alan I: Sol iliyak lenf nodları
- Alan K: Sağ inguinal + femoral lenf nodları
- Alan L: Sol inguinal + femoral lenf nodları

İleri evre hastalar için Almanlar'ın geliştirdiği uluslararası prognostik skorlama (IPS-7) yanında bunun yeni basitleştirilmiş formu (IPS-3) prognostik açıdan kullanılabilir. [5] (Tablo 3)

Tedavi öncesi değerlendirmeler

- Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı.

- Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması.
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) .
- Kan biyokimyası: Glukoz, BUN, kreatinin, LDH, ürik asit, AST, ALT, ALP, albumin, bilirubin.
- Viral serolojik değerlendirme (HBV, HCV, HIV). Özellikle immunokemoterapi sonrası Hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda HbsAg ve anti-HBc, risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda HbeAg. Pozitiflik saptandığında viral yük değerlendirilmeli ve gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.
- ECOG performans değerlendirmesi.
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi.
- Elektrokardiyografi (EKG) ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu).
- Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu kuşkusuz olan hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve kranyal Manyetik Rezonans (MR).
- Fertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar.
- TSH, serbest T3 ve T4.
- Solunum fonksiyon testleri, DLCO (akciğerin CO difüzyon kapasitesi)
- PA-Akciğer grafisi.

Tablo 2: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) ve Alman Hodgkin Çalışma Grubuna (GHSg) göre evre ve risk sınıflaması.

Evre	EORTC	GHSg
Erken Evre İyi Risk	E I-II Risk faktörü yok (Supradiyafragmatik)	E I-II Risk faktörü yok
Erken Evre Orta Risk	E I-II Risk faktörü ≥ 1 (Supradiyafragmatik)	E I, E IIA Risk faktörü ≥ 1 , E IIB risk faktörü C/D var, A/B yok.
İleri Evre	E III-IV	E IIB risk faktörü A/B var, E III-IV
Risk Faktörleri	A)Büyük mediastinel kitle B)Yaş ≥ 50	A)Büyük mediastinel kitle B)Ekstranodal hastalık

C)Yüksek sedimentasyon	C)Yüksek sedimentasyon
D) ≥4 lenf düğümü alanı	D) ≥3 lenf düğümü alanı
Yüksek sedimentasyon B semptomu yoksa >50 mm/s, varsa >30 mm/s	
Büyük mediastinel kitle: Göğüs çapının 1/3'ünden daha büyük kitle.	

Tablo 3:Uluslararası Prognostik Skor [5, 6]

IPS-7	IPS-3
Albumin <4 gr/dl	Yaş ≥45
Hemoglobin < 10,5 gr/dl	Evre IV hastalık
Erkek cinsiyet	Hemoglobin < 10,5 gr/dl
Yaş ≥45	
Evre IV hastalık	
Lökositoz (Lök>15000/mm ³)	
Lenfopeni (Lökosit sayısının %8'inden az veya mutlak lenfosit sayısı <600/mm ³)	
0-2 puan düşük risk	0 puan düşük risk
3-4 puan orta risk	1-2 puan orta risk
5-7 puan yüksek risk	3 puan yüksek risk

Tedavi

A-Erken Evre İyi Risk Grubu Hastalar

Kemoterapi ve radyoterapi kombine tedavileri standart tedavilerdir. [7] Bu hasta grubunda 2 kür Adriamycin, Belomicin, Vinblastine, Dacarbazine (ABVD) sonrası 20 Gy ile tutulu alan radyoterapisi (RT) uygulanması önerilmektedir. [8] Fakat 2 kür ABVD sonrası interim PET değerlendirmesinde tam yanıtı olan hastada meme, tiroid gibi sekonder malinite riski yüksek

alanlara RT uygulaması planlanıyorsa RT verilmeden 4 kür ABVD tedavisi bir diğer tedavi seçeneğidir. [9, 10]

B- Erken Evre Orta Risk Grubu Hastalar

60 yaş altı orta riskli erken evre hastalarda standart tedavi 4 kür ABVD + 30 Gy RT'dir. [11] Genel sağ kalım avantajı göstermemesine karşın tedavi alternatifi olarak 2 kür yüksek doz Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisone (BEACOPP) + 2 kür ABVD takiben 30 Gy RT alternatif bir tedavidir ve özellikle Alman Grupları arasında yaygın kullanım alanı bulmuştur. Ağır yan etki profili, ikincil malinite ve azospermi riski nedeniyle diğer gruplar arasında fazla destek görmemiştir. [12] Erken evre orta risk hasta grubunda 4 kür ABVD takiben 30 Gy RT tercih edilen tedavidir.

Meme, tiroid gibi sekonder malinite riski yüksek alanlara RT uygulanacak hastalara 6 kür ABVD alternatif olabilir. [10]

Genel uygulama 2 kür ABVD sonrası PET ile ara değerlendirme yapılması ve Deauville skoru 1-3 olan hastalarda tedaviye aynen devam edilmesidir. Deauville skoru 4-5 olanlarda yüksek doz BEACOPP'a geçilmesi giderek uygulama alanı bulmaktadır. [13-15] PET bazlı tedavinin takip süresinin henüz kısa olduğu da dikkate alınmalıdır.

Diyafram altı bölgesi tutulan erken evre hastalarda farklı bir tedavi uygulanması konusunda genel bir fikir birliği yoktur. Bazı otörler bu gruba farklı bir tedavi önermezken bazıları 2 kür yüksek doz BEACOPP + 2 kür ABVD + 30 Gy RT tedavisi önermektedir. [16-18]

C-İleri Evre Hastalar

İleri evre hastalarda standart tedavi kombinasyon kemoterapileridir. Kombinasyon kemoterapisi olarak ilk akla gelen yine ABVD tedavisi olmalıdır. Özellikle IPS skoru 0-3 olan grupta tercih edilmelidir. Alman Hodgkin Lenfoma Grubu IPS 4 ve üzerinde olan hasta grubunda yüksek doz BEACOPP ile CHOP/ABVD karşılaştırmasında sonuçlar yüksek doz BEACOPP lehine çıkmış olsa da ABVD alan gruptan nüks eden hastaların kurtarma rejimlerine daha iyi yanıt vermesi ve yüksek doz BEACOPP yanıt etkisinin berlignin daha yüksek olması nedeniyle tercih, uygulayan merkezin deneyimine bırakılmalıdır. [19-21] Yüksek doz

BEACOPP, ABVD kemoterapisine göre daha iyi yanıt oranları sunarken 60 yaş üstü hastalarda toksisite nedeniyle önerilmemektedir. [22-25] Bu yüzden kombinasyon kemoterapisi alabilecek yaşlı hastalarda ABVD tercih edilen tedavi protokolüdür. 60 yaş altı ileri evre hastalarda 6 kür yüksek doz BEACOPP sonrası 2,5 cm'den büyük PET (+) kitlesi olan hastalarda RT ile konsolidasyon tedavisi önerilirken PET negatif olan hastalara RT önerilmemektedir. Diğer yandan 6-8 kür ABVD sonrası BT ile 1,5 cm'den büyük rezidüel kitlesi olan hastalarda RT uygulaması tercih edilen tedavi seçeneklerindenken, 1,5 cm'den büyük rezidüel kitlesi olup PET negatif hasta grubu hakkında RT tedavisi konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır. [26]

Tüm hastaların tedavileri (hastanın performansı iyi ve ek hastalıkları olmadığı durumlarda nütropenin varlığı gözetilmeksizin, gerekirse infeksiyon varlığında G-CSF kullanılarak) kemoterapi takvimi ertelenmeden uygulayan merkezler vardır. [27, 28]

Nodüler Lenfosit Predominant HL

Evre IA ve IIA hastalar 30-36 Gy RT ile tedavi edilebilir. [29, 30] Tek lenf düğümü tutulumu olup tamamen eksize dilmiş olan hastalarda tedavisiz gözlem tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Stanford grubu erken evrede kemoterapi içermeyen tedavileri tercih ederken, British Columbia Grubu erken evre hastalarda 2 kür ABVD ve tutulu alan RT tedavisinin sağkalım avantajını ortaya koyan veriler sunmaktadır. [31] Herhangi risk faktörüne sahip olmayan evre IA hastalığı olanlar dışında diğer hastalar klasik HL gibi tedavi edilirler. [32] Nodüler lenfosit predominant HL CD 20 ifade etmesi nedeniyle kanıt olmamakla birlikte Rituximab immunoterapisinin kemoterapi protokollerine eklenmesi denenmektedir.

Yanıt Değerlendirmesi

BT veya inceleme imkanı olan durumlarda PET ile ara değerlendirme yapılmalıdır. Tedavi sonu yanıt değerlendirmesi kemoterapi sonrası RT öncesinde yapılmalıdır. ABVD tedavisi alanlarda PET ile ara değerlendirmenin prediktif değeri varken BEACOPP tedavisinde aynı verileri gösteren kanıtlar henüz bulunmamaktadır. [33] PET incelemesi değerlendirilirken 5 nokta Deauville kriterleri kullanılması önerilmektedir ve skor 4-5 tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmektedir.

Deauville Kriterleri [34]:

Skor 1: Tutulum yok

Skor 2: Tutulum \leq mediasten

Skor 3: Tutulum $>$ mediasten \leq karaciğer

Skor 4: Tutulum $>$ karaciğer (orta derecede artmış)

Skor 5: Tutulum $>$ karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları

Skor X: Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

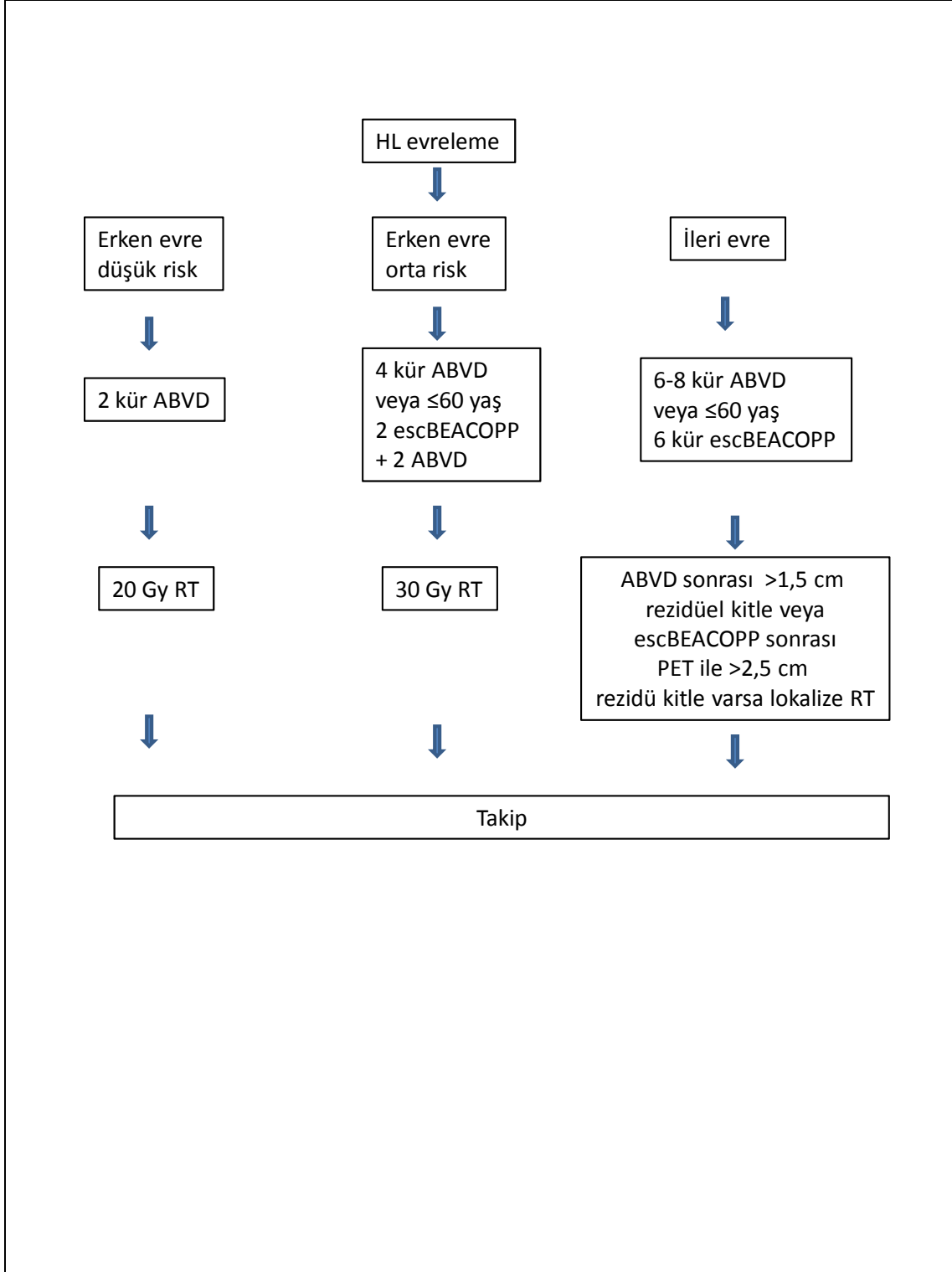
Dirençli veya Tekrarlayan Hastalık

Bütün hastalarda biyopsi tekrarı yapılmalıdır. Dirençli veya tekrarlayıcı hastalığı olanlarda kurtarma tedavilerinin birbiri ile karşılaştırmalı çalışması bulunmaması nedeniyle altın standart bilinmemektedir. Dexamethasone, yüksek doz ARA-C, Cisplatin (DHAP), Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (ICE), Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin (GDP) diğer kullanılan kurtarma rejimleridir. [35-37] Bu protokollerin kaç kür uygulanacağına dair bir kanıt bulunmamakla birlikte çoğunlukla 2 kür uygulama şekli kabul görmektedir. Bu hasta grubunun çoğunda yüksek doz kemoterapi (YDK) sonrası OKİT tercih edilen tedavi seçeneğidir. [38, 39] Yüksek doz kök hücre destekli OKİT öncesi kurtarma rejimine yanıt tedavi başarısını etkileyen faktörlerdendir. [40] Yüksek riskli hastalar tandem OKİT uygulamasından fayda görebilir. [40] İki kür kemoterapi ve RT sonrası tekrarlayan hastalığı olan erken evre düşük riskli hasta grubunda yüksek doz BEACOPP ile kurtarma tedavisi verilebilir. [41] Geç dönem lokal nüksü olan hastalarda RT ile kurtarma tedavisi uygulanabilir. [42] OKİT sonrası dirençli olan veya tekrarlayan hastalığı olan hastalarda düşük yoğunluklu allojeneik KİT uygulanabilir. [43] Allo-KİT öncesi hastalığı kontrol altına almak amacıyla veya çok sayıda hastalık tekrarı yaşamış dirençli hastalarda Brentuximab vedotin uygulamaları denenebilir. [44] Nüks olasılığı yüksek hastalara OKİT sonrası Brentuximab vedotin ile konsolidasyon tedavisi uygulanması FDA onayı almıştır. [45]

Nodüler lenfosit predominant HL lokalize nükslerinde tek başına Rituximab ile tedavi uygulanabilir. [46] İleri evre nüks etmiş NLPHL hastalarında agresif kurtarma rejimlerine Rituximab eklenmesi denenebilir.

İzlem

Hastalar her tedavi öncesi akciğer toksisitesi açısından değerlendirilmelidir. Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir. Hastanın tedavi sonrası bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır. Bilgisayarlı tomografi ve PET-BT rutin izlemde önerilmez. [1, 47] Boyuna radyoterapi alan olgularda tiroid işlev testlerinin izlemi önerilir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İzlemde ikincil habis hastalık riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır.



Referanslar

1. Cheson, B.D., et al., *Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification*. Journal of Clinical Oncology, 2014.

2. Barrington, S.F., 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): p. 3048-58.
3. El-Galaly, T.C., 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): p. 4508-14.
4. Engert, A., et al., *Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(7): p. 640-652.
5. Hasenclever, D. and V. Diehl, *A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease*. N Engl J Med, 1998. **339**(21): p. 1506-14.
6. Diefenbach, C.S., et al., *Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era*. Br J Haematol, 2015.
7. Noordijk, E.M., et al., *Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials*. J Clin Oncol, 2006. **24**(19): p. 3128-35.
8. Engert, A., et al., *Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 2010. **363**(7): p. 640-52.
9. Meyer, R.M., et al., *ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 2012. **366**(5): p. 399-408.
10. Evens, A.M. and L. Kostakoglu, *The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease*. ASH Education Program Book, 2014. **2014**(1): p. 135-143.
11. Ferme, C., et al., *Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease*. N Engl J Med, 2007. **357**(19): p. 1916-27.
12. von Tresckow, B., 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): p. 907-13.
13. P, J., et al., *Responses and chemotherapy dose adjustment determined by PET-CT imaging: first results from the international Response Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma (RATHL) Study*, in *Hematological Oncology*. 2013: Abstract 126. p. 96-150.
14. OW, P., L. M, and L. LM, *A Phase II Trial of Response-Adapted Therapy of Stages III-IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim FDG-PET Imaging: US Intergroup S0816*. Hematological Oncology, 2013. **31**(S1): p. 96-150.
15. Johnson, P. and H. McKenzie, *How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma*. Blood, 2015. **125**(11): p. 1717-23.
16. Darabi, K., et al., *Infradiaphragmatic versus supradiaphragmatic Hodgkin lymphoma: a retrospective review of 1,114 patients*. Leuk Lymphoma, 2005. **46**(12): p. 1715-20.
17. Vassilakopoulos, T.P., et al., *Pure infradiaphragmatic Hodgkin's lymphoma. Clinical features, prognostic factor and comparison with supradiaphragmatic disease*. Haematologica, 2006. **91**(1): p. 32-9.
18. Görge, H., et al., *Infradiaphragmatic Hodgkin Lymphoma In Patients Treated With State-Of-The-Art Therapies: A Risk Factor Analysis From The German Hodgkin Study Group (GHSG) HD13 and HD14 Trials*. Blood, 2013. **122**(21): p. 4231-4231.
19. Gallamini, A., et al., *Early Treatment Intensification in Advanced-Stage High-Risk Hodgkin Lymphoma (HL) Patients, with a Positive FDG-PET Scan After Two ABVD Courses - First Interim Analysis of the GITIL/FIL HD0607 Clinical Trial*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2012. **120**(21): p. 550-.
20. Johnson P, Federico M, Fossa A, et al. Responses and chemotherapy dose adjustment determined by PET-CT imaging: first results from the international Response Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma (RATHL) Study [abstract]. Hematol Oncol. 2013;31(S1). Abstract 126.

21. Press OW, LeBlanc M, Rimsza LM, et al. A Phase II Trial of Response-Adapted Therapy of Stages III–IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim FDG-PET Imaging: US Intergroup S0816. *Hematol Oncol*. 2013;31(S1). Abstract 124.
22. Federico, M., 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): p. 805-11.
23. Viviani, S., et al., *ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(3): p. 203-12.
24. Engert, A., et al., *Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSg HD9 study*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(27): p. 4548-54.
25. Ballova, V., et al., *A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSg) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly)*. *Ann Oncol*, 2005. **16**(1): p. 124-31.
26. Engert, A., 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): p. 1791-9.
27. Evens, A.M., et al., *G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis*. *Br J Haematol*, 2007. **137**(6): p. 545-52.
28. Nangalia, J., H. Smith, and J.Z. Wimperis, *Isolated neutropenia during ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma does not require growth factor support*. *Leuk Lymphoma*, 2008. **49**(8): p. 1530-6.
29. Nogova, L., et al., *Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSg)*. *Ann Oncol*, 2005. **16**(10): p. 1683-7.
30. Advani, R.H. and R.T. Hoppe, *How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*. *Blood*, 2013. **122**(26): p. 4182-8.
31. Savage, K.J., et al., *Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome*. *Blood*, 2011. **118**(17): p. 4585-4590.
32. Nogova, L., et al., *Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(3): p. 434-9.
33. Hutchings, M., et al., *Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma*. *Ann Oncol*, 2005. **16**(7): p. 1160-8.
34. Meignan, M., et al., *Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma*. *Leuk Lymphoma*, 2009. **50**(8): p. 1257-60.
35. Josting, A., et al., *Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease*. *Ann Oncol*, 2002. **13**(10): p. 1628-35.
36. Moskowitz, C.H., et al., *A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model*. *Blood*, 2001. **97**(3): p. 616-23.
37. Baetz, T., et al., *Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*. *Ann Oncol*, 2003. **14**(12): p. 1762-7.
38. Linch, D.C., 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): p. 1051-4.

39. Schmitz, N., 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): p. 2065-71.
40. Morschhauser, F., et al., *Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(36): p. 5980-7.
41. Sieniawski, M., et al., *Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(15): p. 2000-5.
42. Josting, A., 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): p. 1522-9.
43. Sureda, A., 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): p. 310-7.
44. Younes, A., 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): p. 2183-9.
45. Moskowitz, C.H., et al., *The AETHERA Trial: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Patients at Risk of Progression Following Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin Lymphoma*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2015. **21**(2): p. S28-S28.
46. Schulz, H., 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): p. 109-11.
47. Zinzani, P.L., et al., *Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(11): p. 1781-7.