

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten

Version 3.2 - Oktober 2022
AWMF-Registernummer: 018/029OL

Leitlinie (Langversion)

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen in Version 3

Version 3.2 (Oktober 2022):

Auf der Grundlage eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde der Hinweis zur Kostenerstattung der Kryokonservierung von Ovargewebe redaktionell überarbeitet (siehe [Empfehlung 10.10](#)).

Version 3.1 (März 2022)

Auf der Grundlage neuer Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurden Hinweise zu Kostenerstattung redaktionell überarbeitet zu Details siehe Kapitel [1.6](#).

Version 3.0 (Oktober 2020)

Die Aktualisierung bezieht sich auf die komplette Leitlinie. Es erfolgte eine teilweise Spezifizierung und Ergänzung von Schlüsselfragen.

Um den Leser auf PET/CT-Indikationen aufmerksam zu machen, die (noch) nicht von den Krankenkassen refinanziert werden, wurden in dieser Leitlinie (und wie auch schon in der vorherigen Version) entsprechende Empfehlungskästchen um einen Satz ergänzt: „*CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)“. Sobald die Kostenübernahme gesichert ist, wird ein Amendment der Leitlinie ohne diesen Warnhinweis veröffentlicht (in Version 3.1 erfolgt siehe oben).

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen in der Version 3.0 befindet sich in [Tabelle 10](#)

Aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 3 „Diagnostik und Stadieneinteilung“

[3.7. Initiale Diagnostik-Untersuchungen](#)

[3.8. Knochenmarkbiopsie](#)

[3.14. Stadienbestimmung](#)

[3.15. Bestahlungsplanung](#)

Aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 5 „Therapie des frühen Stadiums

[5.9. Strahlentherapie mittels IMRT](#)

[5.11. Protonenbestrahlung](#)

[5.12.- 5.14. PET/CT](#)

Aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 6 „Therapie des intermediären Stadiums“

[6.2. Kombinationstherapie](#)

[6.3. Anzahl der Zyklen](#)

[6.4. Kontraindikation/Ablehnung BEACOPP](#)

[6.5. PET/CT, ergänzende Strahlentherapie – „2+2“](#)

[6.8. Ergänzende Strahlentherapie](#)

[6.9. „Involved-site“ konsolidierende Bestrahlung](#)

Neue Empfehlungen im Kapitel 6 „Therapie des intermediären Stadiums“

[6.6. PET-negative komplette Remission](#)

[6.7. PET-positive Remission](#)

Neue Empfehlungen im Kapitel 8 „Therapie von Subgruppen“

[8.22. Schwangerschaft](#)

[8.23. Therapie im ersten Trimenon](#)

[8.24. Therapie im ersten Trimenon](#)

[8.25. Chemotherapie im zweiten/dritten Trimenon](#)

[8.26. Dosis der Chemotherapeutika](#)

[8.27. Frühgeburtlichkeit](#)

[8.28. Chemotherapie in der Schwangerschaft](#)

[8.29. Strahlentherapie in der Schwangerschaft](#)

[8.30. Konsolidierende Bestrahlung](#)

[8.31. Geburtshilfliches Monitoring](#)

Aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 9 „Rezidivtherapie

[9.1. Diagnose und Stadienbestimmung](#)

[9.25. Alternativen zur Transplantation](#)

[9.29. Allogene Transplantation](#)

[9.31. Allogene Transplantation](#)

Aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 10 „Verhalten vor, während und nach der Erkrankung und Fertilitätsprotektion“

[10.3. Prophylaktische Antibiotika-Gabe](#)

[10.10. Fertilitätsprotektive Maßnahme](#)

[10.13. Raucherentwöhnungsprogramme](#)

Neue Empfehlungen im Kapitel 10 „Verhalten vor, während und nach der Erkrankung und Fertilitätsprotektion“

[10.14. Medizinische Rehabilitation](#)

Aktualisierte Empfehlungen im Kapitel 11 „Nachsorge“

[11.6. Nachsorge asymptomatischer Patienten](#)

[11.12. Langzeitüberlebende](#)

[11.15. Früherkennungsuntersuchungen](#)

[11.16. Früherkennungsprogramm](#)

[11.20. Kardiovaskuläre Risikofaktoren](#)

[11.38. Menstruationsstörungen](#)

[11.39. Vorzeitige Menopause](#)

[11.40. Hormonanalyse](#)

[11.41. Fatigue-Symptome](#)

Inhaltsverzeichnis

Wesentliche Neuerungen in Version 3	2
1. Informationen zu dieser Leitlinie	10
1.1. Herausgeber	10
1.2. Federführende Fachgesellschaft	10
1.3. Finanzierung der Leitlinie.....	10
1.4. Kontakt.....	10
1.5. Zitierweise	10
1.6. Bisherige Änderungen an der Version 3.....	10
1.7. Gender-Disclaimer.....	11
1.8. Besonderer Hinweis.....	11
1.9. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie.....	12
1.10. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie.....	12
1.11. Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	14
1.11.1. Koordination und Redaktion	14
1.11.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	14
1.11.3. Patientenbeteiligung.....	17
1.11.4. Methodische Begleitung.....	17
1.12. Verwendete Abkürzungen	17
2. Einführung	20
2.1. Geltungsbereich und Zweck	20
2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung	20
2.1.2. Adressaten.....	21
2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	21
2.2. Grundlagen der Methodik.....	22
2.2.1. Bewertung der Evidenz.....	22

2.2.2.	Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE	22
2.2.3.	Empfehlungsgraduierung	23
2.2.4.	Festlegung des Empfehlungsgrades	24
2.2.5.	Statements.....	25
2.2.6.	Expertenkonsens (EK).....	25
2.2.7.	Verzicht auf „kann“-Empfehlungen.....	26
2.2.8.	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz.....	26
2.2.9.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten.....	27
3.	Diagnostik und Stadieneinteilung	28
3.1.	Typische Symptome	28
3.2.	Die histologische Diagnostik	29
3.3.	Anforderungen an die Diagnostik.....	31
3.4.	Stadieneinteilung	36
3.4.1.	Stellenwert der PET/CT.....	38
3.5.	Psychoonkologische Diagnostik	40
4.	Aufklärung des Patienten und Therapieplanung	42
4.1.	Aufklärung und Diagnosemitteilung	42
4.2.	Therapieplanung	42
5.	Therapie früher Stadien.....	44
5.1.	Kombinierte Chemo–Strahlentherapie	44
5.1.1.	Rolle der Chemotherapie	44
5.1.2.	Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen.....	45
5.1.3.	Rolle der Strahlentherapie	47
5.1.4.	Zielvolumen und Dosis der Strahlentherapie.....	47
5.2.	Rolle der PET/CT zur weiteren Therapieentscheidung.....	53
6.	Therapie des intermediären Stadiums	58

6.1.	Zahl und Art der Chemotherapie Zyklen	59
6.2.	Ergänzende Strahlentherapie.....	62
7.	Therapie des fortgeschrittenen Stadiums	67
7.1.	Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen.....	67
7.1.1.	Therapieoutcome	69
7.1.2.	Therapie-assoziierte Mortalität (TRM) unter BEACOPPeskaliert	72
7.1.3.	Anzahl der Zyklen	72
7.1.4.	Neue Ansätze in der Therapie des fortgeschrittenen HL- Targeted Therapy	73
7.1.5.	Targeted BEACOPP-Studie der GHSG	74
7.2.	Rolle der PET/CTs zur weiteren Therapieentscheidung	75
7.3.	PET/CT nach Chemotherapieabschluss.....	75
7.4.	Rolle der Strahlentherapie	77
8.	Therapie von Subgruppen	80
8.1.	Therapieempfehlungen bei älteren Patienten.....	80
8.2.	Geschlechtsspezifische Therapieempfehlungen.....	84
8.3.	HIV-assoziiertes Hodgkin Lymphom (HIV-HL)	84
8.4.	Therapieempfehlungen bei NLPHL.....	87
8.5.	Therapie des Hodgkin Lymphoms bei schwangeren Patientinnen.....	90
9.	Rezidivtherapie.....	94
9.1.	Rolle der PET/CT im Rezidiv	94
9.1.1.	PET/CT zur Diagnostik des Rezidivs	94
9.1.2.	PET/CT vor Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation	97
9.1.3.	PET/CT nach Hochdosischemotherapie und autologer Transplantation.....	99
9.1.4.	PET/CT im Follow-up	99
9.2.	Therapie des Rezidivs	100
9.2.1.	Transplantation.....	100

9.2.2. Alternativtherapie zur Transplantation	112
9.2.3. Rezidiv nach Transplantation	115
10. Verhalten vor, während und nach der Erkrankung und Fertilitätsprotektion	120
10.1. Ernährung	120
10.2. Alternative Heilmethoden	120
10.3. Sport.....	121
10.4. Supportivtherapie.....	122
10.4.1. Infektionsprophylaxe.....	122
10.4.2. Wachstumsfaktoren	123
10.4.3. Antiemese	124
10.4.4. Blutprodukte	125
10.4.5. Polyneuropathie	125
10.4.6. Mukositis.....	125
10.5. Verhütungsmaßnahmen während/nach der Therapie.....	126
10.6. Fertilitätsprotektive Maßnahmen	126
10.7. Arzt–Pfleger–Patienten–Kommunikation	132
10.8. Verhaltensempfehlungen	134
10.9. Anschlussrehabilitation	134
11. Nachsorge.....	137
11.1. Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung.....	137
11.2. Früherkennung für Sekundärneoplasien	141
11.3. Früherkennung für Organtoxizitäten	148
11.3.1. Kardiotoxizitäten.....	148
11.3.2. Schilddrüse	153
11.3.3. Pulmonale Toxizität.....	154
11.3.4. Gonodale Toxizität	156

11.3.5. Fatigue	158
12. Qualitätsindikatoren	160
13. Anhänge	164
13.1. Übersicht der Änderungen in Version 3	164
14. Literaturverzeichnis	175

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) e.V.



1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de

www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 3.2, 2022; AWMF Registernummer: 018/029 OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 3

Oktober 2022, Version 3.2: Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Kryokonservierung von Ovargewebe (Inkrafttreten voraussichtlich ab Frühjahr 2023) führte zu einer redaktionellen Änderung der Leitlinie. Der CAVE-Hinweis zur Kostenerstattung wurde in Empfehlung 10.10 entfernt.

März 2022, Version 3.1: Die folgenden Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) führten zu redaktionellen Änderungen der Leitlinie:

- Beschluss zur Kostenerstattung von Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe (Inkrafttreten: 20.02.2021; <https://www.g-ba.de/beschluesse/4393/>). Auf dieser Grundlage wurde ein *CAVE-Hinweis in Empfehlung [10.10](#) eingefügt.
- Beschluss zu Pembrolizumab (Inkrafttreten: 16.09.2021; <https://www.g-ba.de/beschluesse/5017/>). Auf dieser Grundlage wurden die *CAVE-Hinweise in den Empfehlungen [9.17](#), [9.26](#) und [9.28](#) modifiziert.
- Beschluss zur Kostenerstattung der PET/CT (Inkrafttreten: 05.10.2021; <https://www.g-ba.de/beschluesse/4943/>). Auf dieser Grundlage wurden die *CAVE-Hinweise in den Empfehlungen [5.12](#), [7.5](#), [7.6](#), [7.7](#), [7.8](#), [9.1](#), [9.2](#), [9.3](#), [9.4](#), [9.5](#) und [9.6](#) entfernt.

Korrektur der Änderungsübersicht Kapitel [13.1](#) (Empfehlungen 3.6, 9.2, 9.4, 9.10 ergänzt).

1.7. Gender-Disclaimer

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Leitlinie das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint.

1.8. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.9. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.10. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie, inklusive Evidenztabellen

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien/hodgkin-lymphom>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



1.11. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.11.1. Koordination und Redaktion

- Prof. Dr. Nicole Skoetz, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Prof. Dr. Andreas Engert, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Nina Kreuzberger, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Angela Aldin, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Lara Mossakowski, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Lisa Umlauff, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Tina Jakob, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Burcu Besiroglu, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin

1.11.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In Tabelle 1 sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt, die schriftlich vom jeweiligen Vorstand bestätigt wurden.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO) - (AG der DKG)	Prof. Dr. Hans-Henning Flechtner PD Dr. Jens Ulrich Ruffer Vertreter: PD Dr. rer. nat. Andreas Dinkel
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) - (AG der DKG)	Prof. Dr. Jens Huober Prof. Dr. Kerstin Rhiem
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie - (AG der DKG)	Prof. Dr. Andreas Engert Prof. Dr. Ralph Naumann
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS) - (AG der DKB)	Dr. Birgit Leibbrand
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PriO) - (AG der DKG)	Prof. Dr. Oliver Micke Dr. Christian Keinki
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) - (AG der DKG)	Prof. Dr. Heinz Schmidberger
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) (AG der DKG)	Dr. Jörn Rüssel Vertreterin: Dr. Julia Meißner
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP) (gemeinsam mit Deutscher Gesellschaft für Pathologie)	Prof. Dr. Andreas Rosenwald Prof. Dr. Peter Möller
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG KBT)	Prof. Dr. Christoph Scheid Vertreter: Prof. Dr. Nicolaus Kröger
Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)	Prof. Dr. Frank Michael Köhn Vertreter: Dr. Christian Leiber

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Bettina Toth
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Peter Borchmann Prof. Dr. Andreas Engert Prof. Dr. Ralph Naumann Vertreter: Dr. Dennis Eichenauer, Prof. Dr. Nicole Skoetz
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Ralph Naumann
Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Dr. Thomas Nebe
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS e.V.)	PD Dr. Eva Hoster
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Markus Essler Vertreter: PD Dr. Matthias Miederer
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) (gemeinsam mit Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.)	Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald Prof. Dr. med. Peter Möller Vertreterin: Prof. Dr. Sylvia Hartmann
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich Vertreter: PD Dr. Jan Kriz
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)	Prof. Dr. Andreas Schüring Vertreter: Prof. Dr. Frank-Michael Köhn
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. med. Christian Görg Vertreterin: PD Dr. med. Corinna Trenker
Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH)	Dr. Ulrike Holtkamp Rainer Göbel Jan Lüneberg
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	PD Dr. Jörg Stattaus Vertreter: PD Dr. Axel Wetter
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK) - (AG der DKG)	Kerstin Paradies

Außerdem wurde die folgende Fachgesellschaft für den Leitlinienprozess angeschrieben:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Diese hat auf die Anfrage zwar reagiert, jedoch aufgrund von Mangel an Kapazitäten keine Vertreter benannt.

Die folgenden Berufsverbände wurden angeschrieben, um sich als Experten mit beratender Funktion an der Leitlinie zu beteiligen:

- Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO), Dr. Ingo Tamm und Dr. Ingo Schwaner
- Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.v. (BVDST), PD Dr. med. Jan Kriz

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe je Kapitel	Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter und Stellvertreter hervorgehoben)
Arbeitsgruppe 1: Diagnostik und Stadieneinteilung (Kapitel 3)	Dr. Christian Baues, Prof. Dr. Andreas Buck, Prof. Dr. Ralph Naumann , PD Dr. Beate Klimm, PD Dr. Jörg Stattaus, Prof. Dr. Markus Dietlein, Prof. Andreas Rosenwald, Prof. Dr. Carsten Kobe, Dr. Johannes Rosenbrock
Arbeitsgruppe 2: Aufklärung des Patienten und Therapieplanung	Prof. Dr. Nicole Skoetz , Prof. Dr. Michael Fuchs, Nina Kreuzberger, Dr. rer. medic. Michaela Rancea, Prof. Dr. Andreas Engert
Arbeitsgruppe 3: Therapie des frühen Stadiums (Kapitel 5)	PD Dr. Stephanie Sasse, Prof. Dr. Andreas Engert , Dr. Christian Baues, Prof. Dr. Hans Theodor Eich, PD Dr. Boris Böll
Arbeitsgruppe 4: Therapie des intermediären Stadiums (Kapitel 6)	Dr. Paul Bröckelmann, Prof. Dr. Andreas Engert , Prof. Dr. Hans Theodor Eich, Prof. Dr. Heinz Schmidberger
Arbeitsgruppe 5: Therapie des fortgeschrittenen Stadiums (Kapitel 7)	Dr. Stefanie Kreissl, Prof. Dr. Peter Borchmann , PD Dr. Jan Kriz, Prof. Dr. Ralph Naumann, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Prof. Dr. Nicole Skoetz
Arbeitsgruppe 6: Therapie von Subgruppen (Kapitel 8)	Dr. Dennis Eichenauer, PD Dr. Boris Böll , Prof. Dr. Andreas Engert, Prof. Dr. Marcus Hentrich, Prof. Dr. Ralph Naumann, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Dr. Christoph Wyen, Prof. Dr. Jens Huober, Prof. Dr. Kerstin Rhiem
Arbeitsgruppe 7: Rezidivtherapie (Kapitel 9)	Prof. Dr. Bastian von Treschkow, Prof. Dr. Peter Borchmann , Prof. Dr. Michael Fuchs, Dr. Horst Müller, Dr. Christian Baues, Prof. Dr. Andreas Engert
Arbeitsgruppe 8: Verhalten während / nach der Erkrankung (Kapitel 10)	Dr. Sven Borchmann, Dr. rer. medic Patrick Jahn, Prof. Dr. Peter Borchmann , Dr. Karolin Behringer, PD Dr. Jens Ulrich Ruffer, Dr. Ulrike Holtkamp, Dr. Stefanie Kreissl, Dr. Birgit Leibbrand, Dr. Jörn Rüssel, Carolin Bürkle
Arbeitsgruppe 9: Nachsorge (Kapitel 11)	Jesko Momotow, Michael Fuchs , Carolin Bürkle, Prof. Dr. Jens Huober, Prof. Dr. Kerstin Rhiem, Dr. Karolin Behringer, PD Dr. Jörg Stattaus, PD Dr. Jens Ulrich Ruffer, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Prof. Dr. Peter Borchmann, Dr. Teresa Halbsgut, Prof. Dr. Gerald Antoch

1.11.3. Patientenbeteiligung

Wie bereits bei der Leitlinienerstellung und der ersten Aktualisierung wurden auch bei dieser Aktualisierung durch Frau Dr. Ulrike Holtkamp, Herr Rainer Göbel und Herr Jan Lüneberg Vertreter der Selbsthilfeorganisation Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH) mit einem gemeinsamen Mandat aktiv und stimmberechtigt integriert, um die Perspektive der Patienten adäquat zu berücksichtigen. Sie waren in den Arbeitsgruppen vertreten und in den Prozess der Erstellung von Empfehlungen und Hintergrundtexten intensiv eingebunden. Die Mandatsträger der DLH werden außerdem in die Gestaltung und finale Abnahme der Patientenleitlinie involviert.

Für diese Aktualisierung wurde zusätzlich Frau Renate Pfeifer (BAG Selbsthilfe) als Patientenvertreterin in die Steuergruppe aufgenommen.

1.11.4. Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgte durch:

- Evidence-Based Oncology (Prof. Dr. Nicole Skoetz, Ina Monsef, Nina Kreuzberger, Angela Aldin, Lara Mossakowski, Tina Jakob, Lisa Umlauff, Burcu Besiroglu)
- Office des Leitlinienprogramms Onkologie (Dr. Markus Follmann, MPH, MSc, Dipl.Soz.-Wiss Thomas Langer)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Dr. med. Monika Nothacker MPH)
- Externe Auftragnehmer: Aktualisierung der Qualitätsindikatoren (Bereich Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft)

1.12. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ABVD	Adriamycin (=Doxorubicin), Bleomycin, Vinblastin und Dacarbacin
AER	Absolutes Exzess-Risiko
AG	Arbeitsgruppe
AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie
AGORS	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin
AGSMO	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BCR	Break Point Cluster
BDP	Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.
BNHO	Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland

Abkürzung	Erläuterung
BVDST	Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.V.
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CHMG	Cochrane Haematological Malignancies Group
CT	Computertomographie
DAG KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument
DGA	Deutsche Gesellschaft für Andrologie
DGE-BV	Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKL	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGRM	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
DLH	Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
e.V.	Eingetragener Verein
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FSI	Fragebogen zum Studieninteresse
GA	Geriatrisches Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Erläuterung
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GHSG	Deutsche Hodgkin Studiengruppe
G-I-N	Guidelines International Network
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
GVHD	Graft versus host disease
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCO	Kompetenz Centrum Onkologie
KML	Kompetenznetz Maligne Lymphome
KOK	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
LA	Leitlinienadaptation
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MRD	Minimal residual disease
NGC	National Guideline Clearinghouse
NRM	Non-relapse mortality
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIOH	Praxis Internistischer Onkologie und Hämatologie
PriO	Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie
RCT	Randomised Controlled Trial
SR	Systematischer Review
vs.	versus

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das primäre Ziel der S3-Leitlinie ist es, Konzepte der Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem Hodgkin Lymphom anzubieten und zu optimieren, die sich an wissenschaftlich begründeten Standards orientieren, aber auch individuell adaptierbar sind, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch im Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten. Dadurch sollen das Gesamtüberleben der Patienten verlängert, die Akut- und Langzeittoxizitäten minimiert und die Lebensqualität erhöht werden. Da bisher für hämatologisch maligne Erkrankungen Daten nicht systematisch in Krebsregistern der Zentren erfasst wurden, gibt es derzeit keine Auswertungen der vorab bestimmten Qualitätsindikatoren, die dieses verifizieren oder falsifizieren könnten.

Die vorliegende Leitlinie untersucht zusätzlich zu allen bisher systematisch evaluierten und hier aktualisierten klinischen Fragen die folgenden klinischen Fragestellungen:

- **Diagnostik und Stadieneinteilung (Kapitel 3)**
 - Bildgebung in der Radioonkologie
- **Therapie des frühen Stadiums (Kapitel 5)**
 - Stellenwert der Interim-PET/CT als prognostischer Marker
 - Stellenwert der Protonentherapie
- **Therapie des intermediären Stadiums (Kapitel 6)**
 - Stellenwert der Interim-PET/CT als prognostischer Marker
 - Stellenwert der Protonentherapie
- **Therapie des fortgeschrittenen Stadiums (Kapitel 7)**
 - Neue Substanzen in der Erstlinientherapie
 - Stellenwert der Interim-PET/CT zur Therapieadaptation, insbesondere bei PET/CT-positiven Patienten
 - Prognostischer und prädiktiver Wert der PET/CT-Untersuchung nach Abschluss der Erstlinientherapie
- **Therapie von Subgruppen (Kapitel 8)**
 - Therapie schwangerer Patientinnen
- **Rezidivtherapie (Kapitel 9)**
 - PET/CT Rezidivdiagnose, Differenzierung in Früh- und Spätrezidiv
 - Therapie des Rezidivs (neue Substanzen), Differenzierung des 2. und 3. Rezidivs

- Stellenwert neuer Substanzen (Nivolumab, Pembrolizumab)
- Palliativmedizin
- **Verhalten vor, während und nach der Erkrankung und Fertilitätsprotektion (Kapitel 10)**
 - Rehabilitation
- **Nachsorge (Kapitel 11)**
 - Früherkennung eines Mammakarzinoms
 - Welche Maßnahmen können Fatigue reduzieren?
 - Stellenwert der PET/CT- Untersuchung in der Nachsorge

2.1.2. Adressaten

Primäre Zielgruppe der Leitlinie sind Ärzte und Angehörige anderer Gesundheitsberufe, die Patienten mit Hodgkin Lymphom behandeln oder sie im Rahmen der Nachsorge langfristig betreuen. Hier seien Onkologen, Hämatologen, Pathologen, Strahlentherapeuten, Radiologen, Nuklearmediziner, Radioonkologen, Psychoonkologen, Internisten und Pflegekräfte genannt. Der Anwendungsbereich für die Leitlinie gilt sowohl für den ambulanten als auch für den stationären Versorgungs- und Rehabilitationssektor.

Zielgruppe der Leitlinie sind auch Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit einem Hodgkin Lymphom, die direkt durch eine optimierte Versorgung profitieren werden, insbesondere jene Patienten, die außerhalb von klinischen Studien therapiert werden. Die Patientenleitlinie kann die Patienten außerdem bei einer partizipativen Entscheidungsfindung unterstützen.

Die nach aktueller wissenschaftlicher Erkenntnis erstellte Leitlinie wird auch Einfluss auf die Planung zukünftiger randomisierter klinischer Studien haben. So werden die Leitlinienempfehlungen in den Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) als Behandlungsstandard im Vergleichstherapiearm berücksichtigt und implementiert werden und gewährleisten, dass die mehr als 750 partizipierenden deutschen Zentren der GHSG die Leitlinienempfehlungen umsetzen.

Weitere Adressaten der Leitlinie sind:

- Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften
- Gesundheitspolitische Entscheidungsträger
- Krankenhäuser
- Krankenkassen sowie Vertragsverantwortliche von Integrierten Versorgungsverbänden
- Qualitätssicherungseinrichtungen

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind ab 2018 regelmäßige Aktualisierungen im Sinne eines Living-Guideline-Konzeptes, das eine jährliche Prüfung und entsprechende Änderung oder Ergänzung neuer Empfehlungen vorsieht. Die letzte vollständige und

inhaltliche Überarbeitung dieser vorliegenden Leitlinie erfolgte im August 2020 (Version 3.0). Ein Amendement mit inhaltlicher Aktualisierung ausgewählter Empfehlungen und dazugehöriger Hintergrundtexte erfolgte im Dezember/Januar 2022 (siehe Kapitel 1.6).

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

[hodgkin-lymphom\[at\]leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:hodgkin-lymphom[at]leitlinienprogramm-onkologie.de)

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.2.1. Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach einem formalisierten Verfahren durch die Methodiker der Klinik 1 für Innere Medizin (Evidence-based Oncology) entsprechend den Kriterien der EbM. Die in den systematischen Suchrecherchen mit festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien identifizierte Literatur wurde von methodisch Tätigen (Tina Jakob, Marius Goldkuhle, Lara Mossakowski, Lisa Umlauff, Nina Kreuzberger, Angela Aldin) in Evidenztabelle extrahiert, Unstimmigkeiten geklärt, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines dritten Experten (Prof. Dr. Nicole Skoetz).

Die Resultate der Bewertung sind im Anhang des Leitlinienreports in Form von Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt und bieten die Diskussionsgrundlage zur internen Validität der Studienergebnisse im Hinblick auf die zu beantwortende Frage (siehe Leitlinienreport zur Leitlinie). Weiterhin wurde die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz nach dem GRADE-System durchgeführt, um die jeweils gesamte Evidenz, die einer spezifischen Empfehlung zugrunde lag, standardisiert und formalisiert zu bewerten.

Die Studien wurden zusammen mit den formal standardisierten Evidenztabelle als Evidenzgrundlage für die Empfehlungen den Experten der Arbeitsgruppen zur Verfügung gestellt.

2.2.2. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-Schema (Guyatt et al. 2008). Dazu wurden zunächst die Endpunkte für die jeweilige Fragestellung bei dem Kick-Off Meeting der originären Leitlinie und für neu hinzugekommene Schlüsselfragen bei einer Online-Umfrage innerhalb der Leitliniengruppe priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen die als wichtig und patientenrelevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils das Vertrauen in die zugrundeliegende Evidenz mittels des GRADE-Systems ermittelt wurde. Für therapeutische Fragestellungen sind diese Endpunkte insbesondere das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Lebensqualität, und akute oder Langzeitnebenwirkungen und die behandlungsbedingte Mortalität.

Zur Abwertung des Vertrauensgrades führten folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika (Balslem et al. 2011):

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign (Balslem et al. 2011)

- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers (Guyatt, Oxman, Vist, et al. 2011)
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien (Guyatt, Oxman, Kunz, Woodcock, Brozek, Helfand, Alonso-Coello, Glasziou, et al. 2011)
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall (Guyatt, Oxman, Kunz, Brozek, et al. 2011)
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist (Guyatt, Oxman, Kunz, Woodcock, Brozek, Helfand, Alonso-Coello, Falck-Ytter, et al. 2011)
- Ein Hinweis auf Publikationsbias (Guyatt, Oxman, Montori, et al. 2011)

Folgende Charakteristika führten zur Aufwertung der Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers (Guyatt 2011)

- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung
- Ein sehr ausgeprägter Effekt
- Residuelles Confounding

Bedeutung der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group (www.gradepro.org):

Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

2.2.3. Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe [Tabelle 4](#), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 4: Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

2.2.4. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgt eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe [Abbildung 1](#)), d. h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Meta-Analysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich werden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien können zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

Konsistenz der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

Bei der Empfehlungsgradierung innerhalb dieser Leitlinie wurde nicht das Evidence to Decision (EtD) Framework von GRADE angewendet, da dieses aufgrund der nur 2-stufigen Graduierung nicht direkt auf die Leitlinien des Leitlinienprogramms Onkologie übertragbar ist.

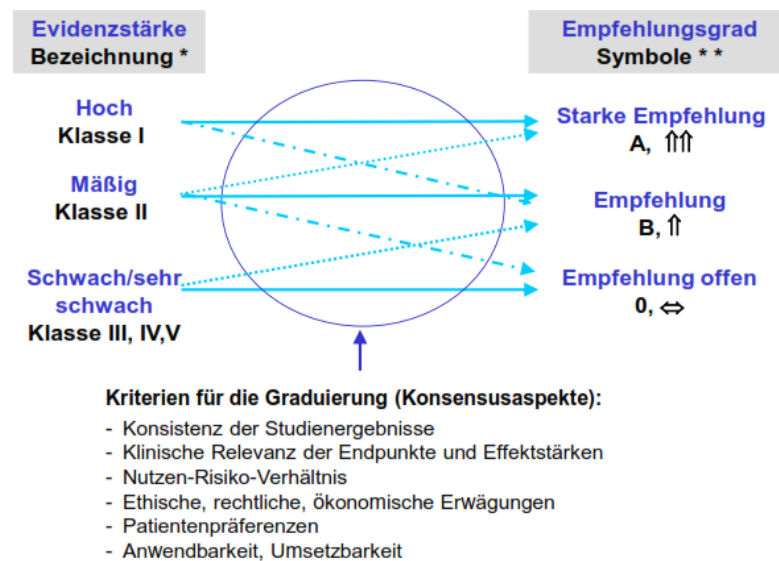


Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

** : Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen (siehe NVL-Programm); Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission 1. Auflage 2012)

2.2.5. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen. In dieser Leitlinie wurden sie vor allem bei Fragestellungen formuliert, bei denen keine randomisierten Studien oder heterogene Evidenz vorhanden sind.

2.2.6. Expertenkonsens (EK)

Empfehlungen, zu denen keine systematische Literaturrecherche vorgenommen wurde, werden als Expertenkonsens (EK) bezeichnet. In der Regel adressieren diese Empfeh-

lungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 4](#).

2.2.7. Verzicht auf „kann“-Empfehlungen

Wie auch bereits in der letzten Version dieser Leitlinie (Version 2.1) wurde auch in dieser aktualisierten Leitlinie, wenn klinisch und inhaltlich möglich, auf „kann“-Empfehlungen verzichtet, da diese nicht adäquat in der vierstufigen (jeweils stark oder abgeschwächt für oder gegen eine Massnahme) GRADE-Empfehlungsgraduierung abzubilden sind.

Insgesamt enthält diese aktualisierte Leitlinie 25 „kann“-Empfehlungen (zwei in Kapitel 5, neun in Kapitel 8, zwölf in Kapitel 9 und zwei in Kapitel 11).

2.2.8. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Die Leitlinienentwicklung für die S3-Leitlinie fand in Anlehnung an die AWMF-Empfehlungen zur Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie statt. Im Anschluss an die systematische Recherche wurde das verfügbare Wissen bewertet und über einen strukturierten interdisziplinären Konsens Handlungsempfehlungen abgeleitet. Der Prozess der Konsensusfindung wurde unter Beratung und Mitwirkung von zwei neutralen, in den Konsensustechniken geschulten und erfahrenen Moderatoren geführt. Eingesetzt wurden Techniken der strukturierten Konsensuskonferenz. Diese fand zweimal in Form eines Online-Web-Meetings, in der die Empfehlungen dieser Leitlinie formal konsentiert wurden, statt.

Jede teilnehmende Fachgesellschaft/Organisation erhielt im Konsensusverfahren eine Stimme und das Mandat wurde schriftlich von der Organisation erteilt. Ausschließlich die benannten Mandatsträger waren in den Abstimmungsprozessen stimmberechtigt. Die übrigen Mitglieder der Steuergruppe und hinzu geladene Experten hatten lediglich beratende Funktion und waren nicht stimmberechtigt.

Eine Empfehlung galt ab einer Zustimmung über 75 % als angenommen. Ab einer Zustimmung von über 95 % wurde der Konsens als starker Konsens bezeichnet. Siehe hierzu auch [Tabelle 5](#).

Tabelle 5: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

2.2.9. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Technik, Moderatorenhonorare). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. An dieser Stelle möchten wir allen Fachexperten für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

Alle an der Leitlinie beteiligten Personen (Koordinatoren, Mandatsträger, Steuergruppenmitglieder, Autoren) legten schriftlich Sachverhalte und Beziehungen offen, die auf Interessenkonflikte hinweisen. Hierzu wurde das geltende Formblatt der AWMF verwendet. Die offengelegten Angaben sind zusammenfassend im Leitlinienreport (siehe Leitlinienreport „Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen“) dokumentiert. Die Erklärung, inwiefern durch die jeweiligen Interessenskonflikte die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, erfolgte im Rahmen einer Selbsteinschätzung der Experten. Insgesamt gab die Mehrheit der an der Leitlinie Beteiligten an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Im Rahmen der Konsensuskonferenz wurde über das Vorgehen mit Interessenkonflikten diskutiert. Dabei wurde die Enthaltung bei der Abstimmung relevanter Empfehlungen beschlossen, wenn bedeutsame Interessenkonflikte, die von der Steuergruppe vorab festgelegt wurden, vorliegen (siehe Tabelle 8 im Leitlinienreport). Empfehlungen mit Enthaltungen wurden den Mandatsträgern vor der Online-Konsensuskonferenz kommuniziert. Zum Vergleich wurde während der Konsensuskonferenz eine Doppelabstimmung (Teilnehmer ohne Interessenkonflikte/ alle Teilnehmer) durchgeführt. Vorab wurde kommuniziert, dass sich die Berechnung der Konsentierung und Konsensstärke ausschließlich auf die Stimmen ohne Enthaltungen bezieht.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur durch Methodikerinnen der Evidence-Based Oncology Gruppe erfolgte, die sämtlich keine finanziellen Verbindungen zu Unternehmen der Gesundheitswirtschaft haben. Die formale Konsensbildung mit externer, unabhängiger Moderation, die interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung der Leitlinie bilden weitere Aspekte zur Reduktion von Verzerrungen und unangemessener Einflussnahme.

3. Diagnostik und Stadieneinteilung

Autoren der Hintergrundtexte: **Christian Baues**, Johannes Rosenbrock, Ralph Naumann, Beate Klimm, Jörg Stattaus, Markus Dietlein, Carsten Kobe, Andreas Rosenwald, Andreas Buck

3.1. Typische Symptome

3.1.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Jede ungeklärte Lymphknotenschwellung, die länger als vier Wochen persistiert oder die eindeutige Progredienz zeigt, soll durch Biopsie und histologische Untersuchung abgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

3.2.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei typischen Symptomen mit oder ohne sichtbare Lymphknotenschwellung soll entsprechende bildgebende, serologische und histologische Diagnostik (siehe auch Kapitel 3.2 „Die histologische Diagnostik“) zur Abklärung veranlasst werden.	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 3.1 und 3.2

Typische Symptome des Hodgkin Lymphoms sind (Armitage 2011; Fuchs 2016; Fuchs 2007; Mauch 2011):

1. Schmerzlose Lymphknotenschwellungen:

Das Hodgkin Lymphom präsentiert sich in ca. 70% der Fälle mit einer schmerzlosen Lymphknotenschwellung. Diese sind meist derb und von gummiartiger Konsistenz. Am häufigsten betroffen sind die zervikalen Lymphknoten (ca. 70% der Fälle), seltener axillär (ca. 30%) oder inguinal (ca. 10%). Die mediastinalen Lymphknoten sind in ca. 60% und die retroperitonealen in 25% der Fälle betroffen. Ein alleiniger infradiaphragmaler Befall ist mit weniger als 10% der Fälle selten. Jede ungeklärte Lymphknotenschwellung, die länger als vier Wochen persistiert oder die eindeutige Progredienz zeigt, soll daher durch Biopsie und histologische Untersuchung abgeklärt werden. Zur Beurteilung der Lymphknoten wird eine Größe von > 1,5 cm im Achsenquerschnitt als suspekt eingestuft.

2. B-Symptomatik:

Bei etwa 40% der Patienten treten die sog. B-Symptome auf:

- Nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38°C,
- Nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß (Wechsel der Nachtwäsche),
- Nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten.

3. Unspezifische Allgemeinerscheinungen:

Es kann zu Leistungsminderung, Pruritus und Lymphknotenschmerz nach Alkoholgenuß (sog. „Alkoholschmerz“; selten aber charakteristisch für das Hodgkin Lymphom) kommen.

4. Andere Symptome:

- Bei Patienten mit ausgedehntem Lymphknotenbefall oder bei einer Organbeteiligung des Hodgkin Lymphoms kann es teilweise auch zu folgenden Symptomen kommen:
- Eine mediastinale Lymphknotenschwellung kann ständigen Reizhusten, retrosternalen Druckschmerz oder Dyspnoe verursachen und im Extremfall zur oberen Einflusstauung führen.
- Ein intraabdomineller Befall mit z.B. Hepato- oder Splenomegalie kann zu einer abdominellen Schwellung und/oder Druckschmerz führen, wobei eine Hepatomegalie klinisch eine untergeordnete Rolle spielt und in der Literatur abgesehen von primären hepatischen Befällen keine Rolle spielt. Lymphompakete in der Leberpforte oder retroperitoneal können zu Cholestase oder Harnstau führen.
- Ein Befall des Knochenmarks kann zu Veränderungen des Blutbildes führen.
- Je nach Organbefall kann es auch zu neurologischen Bildern, endokrinen Störungen und Skelettschmerzen kommen.

3.2. Die histologische Diagnostik

3.3.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Die histologische Diagnose soll an der Biopsie eines ganzen Lymphknotens oder eines anderen primär befallenen Organs gestellt werden.	
	Starker Konsens	

3.4.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Die histologische Diagnose soll nicht alleinig durch eine Biopsie mittels Feinnadelaspiration (Zytologie) gestellt werden.	
	Starker Konsens	

3.5.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei der histologischen Diagnose eines Hodgkin Lymphoms soll eine Beurteilung durch einen Referenzpathologen angestrebt werden.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 3.3., 3.4. und 3.5.

Die histologische Diagnostik (Rosenwald 2011)

Die histopathologische Diagnostik soll an der Biopsie eines Lymphknotens oder gegebenenfalls an der Biopsie eines anderen primär befallenen Organs gestellt werden. Diese soll möglichst einen ganzen Lymphknoten bzw. ausreichendes Gewebematerial umfassen und nicht alleinig eine Feinnadelaspiration (Zytologie) beinhalten. Diese ist aufgrund des geringen Anteils an Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen und der nicht-beurteilbaren Lymphknotenstruktur nicht ausreichend.

Zur Überprüfung der primären histologischen Diagnose sollte eine Beurteilung durch einen Pathologen mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet der Lymphom-Diagnostik (Referenzpathologen) angestrebt werden.

Die histologische Klassifikation des Hodgkin Lymphoms erfolgt nach der WHO-Klassifikation:

- I. Das noduläre lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom (NLPHL; Synonyme: LPHD, noduläres Paragranulom): macht ca. 5 Prozent der Fälle aus.
- II. Das klassische Hodgkin Lymphom (cHL) (ca. 95 Prozent der Fälle), wird in vier histologische Subtypen unterteilt. Diese sind:
 - a) Nodulär-sklerosierender Typ (NS): 65% der Fälle
 - b) Mischtyp (MC): 25% der Fälle
 - c) Lymphozytenreicher Typ (LR): 4% der Fälle
 - d) Lymphozytenarmer Typ (LD): 1% der Fälle

Die histologische Subklassifikation innerhalb der Diagnose cHL hat bisher keine therapeutischen Konsequenzen. Erwähnenswert bleibt, dass das NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren (nur eine Lymphknotenregion befallen; siehe Kapitel [3.4](#) Stadieneinteilung) einen sehr günstigen Verlauf hat und dass hier im Unterschied zu anderen Typen eine mildere Therapie gewählt werden kann (alleinige Strahlentherapie mit 30 Gray Involved-Field-Strahlentherapie).

3.3. Anforderungen an die Diagnostik

3.6.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
EK	Nach histologischer Diagnosesicherung sollen die Ausbreitungsdiagnostik und die Organfunktionsdiagnostik sowie eventuelle fertilitätserhaltende Maßnahmen innerhalb von 4 Wochen abgeschlossen sein. Insgesamt sollte jedoch angestrebt werden, dass die Diagnostik nach 2 Wochen abgeschlossen ist.	
	Starker Konsens	

3.7.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
EK	Die initialen Diagnostik-Untersuchungen sollen Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, bildgebende Verfahren (CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax, Sonografie und PET/CT (siehe Kapitel 3.4.1 "Stellenwert des PET/CT")) umfassen.	
	Starker Konsens	

3.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Bei keinem Hinweis auf einen Knochenmarkbefall in der PET/CT, soll auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden.	
GRADE	(Adams, Nievelstein, and Kwee 2015b; Adams et al. 2014a; Voltin et al. 2018)	
⊕⊕⊕⊕ high	Sensitivität	
⊕⊕⊕⊕ high	Spezifität	
	Starker Konsens	

3.9.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Klinisch verdächtige extranodale Befälle oder Organbefälle sollen mit den adäquaten Methoden (z.B. Sonographie, CT, MRT oder Biopsie, Röntgen) abgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

3.10.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Sonographie und MRT sollten bei Bedarf ergänzend eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

3.11.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Untersuchungen zur Toxizitätsbeurteilung (EKG, Echokardiogramm, Lungenfunktion, TSH, Gonadenfunktion) sollen vor Therapiebeginn durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

3.12.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei nicht abgeschlossener Familienplanung bzw. vorhandenem Kinderwunsch soll auf Möglichkeiten fertilitätserhaltender Maßnahmen hingewiesen werden (siehe Kapitel 10.6 „Fertilitätsprotektive Maßnahmen“).	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 3.6., 3.7., 3.8., 3.9. und 3.10.

Diagnose des klinischen Stadiums

(Armitage 2011; Eichenauer, Engert, et al. 2014; El-Galaly, d'Amore, et al. 2012; Lister et al. 1989; Mauch 2011; Purz et al. 2011):

Die Diagnostik-Untersuchungen sollen zügig abgeschlossen sein. Eine sorgfältige Terminorganisation bereits bei Diagnosestellung kann die Einhaltung dieser Frist sicherstellen. Da die histologische Befundung des Knochenmarks in der Regel 7-10 Tage dauern kann, sollte die Knochenmarkbiopsie **nur** bei nicht eindeutigem PET/CT-Befund und einer möglichen Änderung des Therapiekonzepts unmittelbar nach Diagnosesicherung durchgeführt werden. Insgesamt sollte angestrebt werden, dass die Diagnostik nach 2 Wochen abgeschlossen ist.

1. Anamnese

Die Anamnese soll die klinischen Symptome, insbesondere eine evtl. vorhandene B-Symptomatik, erfassen. Der Allgemeinzustand soll entsprechend dem Aktivitätsindex nach WHO dokumentiert werden. Es sollen schwere Begleiterkrankungen, andere maligne hämatologische Erkrankungen (auch in der Familie) erfragt werden. Hierbei sollte insbesondere auf schweren Begleiterkrankungen und Komorbiditäten eingegangen werden.

Tabelle 6: Aktivitätsindex nach WHO

Aktivitätsindex nach WHO	Definition
0	normale Aktivität, asymptomatisch
1	leichte Arbeit möglich, symptomatisch
2	Selbstversorgung möglich, < 50% der Tageszeit bettlägerig
3	begrenzte Selbstversorgung möglich, > 50% der Tageszeit im Bett / Sessel
4	voll pflegebedürftig

2. Physikalische Untersuchung

Die sorgfältige körperliche Untersuchung schließt die Untersuchung peripherer Lymphknoten, Milz, Leber und Abdominalbereich ein. Es sollen alle Befallslokalisationen dokumentiert werden, die aus klinischer Sicht als befallen bewertet werden, auch wenn keine histologische Sicherung vorliegt.

3. Labordiagnostik

Hierzu zählen:

- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- Blutbild mit Differentialverteilung
- Klinische Chemie (Gamma-GT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure)
- Alkalische Phosphatase (AP)
- Laktatdehydrogenase (LDH)
- HIV1/2-Antikörpersuchtest, Hepatitis B (anti-Hbs, anti-Hbc), Hepatitis C (anti-HCV)
- Bei allen Frauen: β -HCG-Test

4. Apparative Untersuchungen

Zur exakten Diagnostik des Krankheitsstadiums sollen folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Röntgen Thorax: p.a. und seitlich; dient sowohl bei Vorhandensein eines mediastinalen Befalls zur Bestimmung des Risikofaktors „Großer Mediastinaltumor“ (siehe Kap. [3.4 Stadieneinteilung](#)), als auch als Baseline Untersuchung zur späteren Toxizitätsbeurteilung. Computertomographie (CT) (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomens: zervikale, axilläre, thorakale und abdominale Lymphknoten größer als 10 mm in der Kurzachse und inguinale Lymphknoten größer als 15 mm in der Kurzachse sind als verdächtig für einen Befall zu werten, insbesondere, wenn diese kugelig, ohne Fetthilus, mit einer zentralen Nekrose und/oder vermehrt vorliegen.

- Bei einer schweren Kontrastmittel-Unverträglichkeit/Allergie soll statt einer CT mit Kontrastmittel eine alternative Bildgebung angestrebt werden, z.B. MRT. Es soll kein natives CT von Hals oder Abdomen durchgeführt werden.
- Ganzkörper PET/CT: Die kontrastmittel-verstärkte CT von Hals, Thorax und Abdomen / Becken kann im Rahmen der Ganzkörper-PET/CT als eine Untersuchung durchgeführt werden.
- Die Durchführung einer Knochenmarkbiopsie wird nur noch im Falle eines unklaren PET/CT Befundes empfohlen. Bereits eine Meta-Analyse von (Adams et al. 2014b) kam auf der Grundlage von 9 Studien zu dem Schluss, dass sich mit Hilfe der PET/CT im initialen Staging eine hohe Sensitivität und Spezifität in Bezug auf einen Knochenmarksbefall erzielen lässt. Da außerdem die Wahrscheinlichkeit eines negativen PETs und einem histologisch positivem Befall des Knochenmarks sehr gering ist (1.1%), kann auf eine Knochenmarksstanze im Routine Staging verzichtet werden (Adams et al. 2014a).
- Zytologie und Histologie.
- Der Verdacht auf extranodalen Befall oder Organbefall, der in der CT und PET/CT nicht zu sichern ist, kann mit adäquaten Methoden (z.B. Sonographie, MRT oder Biopsie) abgeklärt werden. Im Falle von ossären Befällen der Extremitäten kann konventionelles Röntgen unter anderem zur Beurteilung der Stabilität eingesetzt werden.
- Fakultativ kann eine Sonographie des Halses, Abdomens und des Beckens erfolgen.
- Es sollte grundsätzlich eine Doppelung der bildgebenden Verfahren vermieden werden, es sei denn durch die Hinzunahme einer weiteren bildgebenden Modalität ergibt sich eine zusätzliche Information.

Zu Empfehlung 3.11.

5. Untersuchungen zur Toxizitätsbeurteilung vor Therapiebeginn

Folgende Untersuchungen sollen vor Therapieeinleitung sowohl zur Beurteilung der grundsätzlichen Therapierbarkeit des Patienten als auch zur Erfassung des Ausgangsstatus zur Beurteilung späterer therapiebedingter Toxizitäten durchgeführt werden:

- Elektrokardiographie (EKG); Echokardiogramm
- Lungenfunktionsuntersuchung
- Schilddrüsendiagnostik: Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) basal

Sollten die Herz- und Lungenfunktionsuntersuchungen eine Kontraindikation für Anthrazyklin und/oder Bleomycin zeigen, soll die Gabe der jeweiligen Substanzen vermieden werden.

Bezüglich der Gonadenfunktion sollen folgenden Untersuchungen durchgeführt werden:

- Frauen: Dokumentation der Zyklusanamnese, FSH, LH, Anti-Müller-Hormon
- Männer: Spermogramm bei nicht abgeschlossener Familienplanung, FSH, LH, Testosteron, Inhibin B

Zu Empfehlung 3.12.

Außerdem soll bei nicht abgeschlossener Familienplanung bzw. vorhandenem Kinderwunsch auf Möglichkeiten der fertilitätserhaltenden Maßnahmen hingewiesen werden (siehe hierzu Kapitel [10.6](#) „Fertilitätsprotektive Maßnahmen“)

3.4. Stadieneinteilung

3.13.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Es <i>soll</i> eine Stadieneinteilung basierend auf der nach Cotswold-modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation, unter der Berücksichtigung von genau definierten Risikofaktoren, erfolgen.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 3.13.

Um eine Qualitätskontrolle der initialen Stadieneinteilung durch ein Referenzpanel zu gewährleisten, sollen soweit wie möglich Patienten in klinische Studien (randomisierte klinische Studien (RCTs) und kontrollierte klinische Studien (CCTs) nach guter klinischer Praxis (GCP)) eingeschlossen werden.

Die Stadieneinteilung geschieht nach der Cotswold-modifizierten **Ann-Arbor-Klassifikation**:

Tabelle 7: Ann-Arbor Klassifikation

Stadium I	Befall einer Lymphknotenregion oder Ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatisches Gewebe
Zusatz A	Es liegen keine B-Symptome vor
Zusatz B	Es liegen B Symptome (Fieber > 38°C u./o. Nachtschweiß u./o. Gewichtsverlust) vor

Zum lymphatischen System werden gezählt: die Lymphknoten, die Milz, der Thymus, der Waldeyer-Rachenring, der Blinddarm und die Peyer-Plaques.

Zusätzlich zur o.g. Stadieneinteilung werden weitere, genau definierte Risikofaktoren zur Therapieentscheidung berücksichtigt (Fuchs 2007):

- Vorliegen eines großen Mediastinaltumors, gemessen im Röntgenbild oder in der CT des Brustkorbs; der Tumor gilt als groß, wenn er ein Drittel des Brustkorb-Querdurchmessers oder mehr misst.

- Extranodalbefall – jede Ausbreitung des Tumors, die über die Lymphknoten, die Milz, den Thymus, den Waldeyer-Rachenring, den Blinddarm und die Peyer-Plaques hinausgeht.
- Hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit ($\geq 50\text{mm/h}$ bei A-Symptomen, $\geq 30\text{mm/h}$ wenn B-Symptome vorhanden sind)
- Drei oder mehr Lymphknotenareale sind betroffen (Lymphknotenareale entsprechen nicht der Lymphknotenregion in der Ann-Arbor-Einteilung, sondern sie umfassen zum Teil mehrere Lymphknotenregionen)

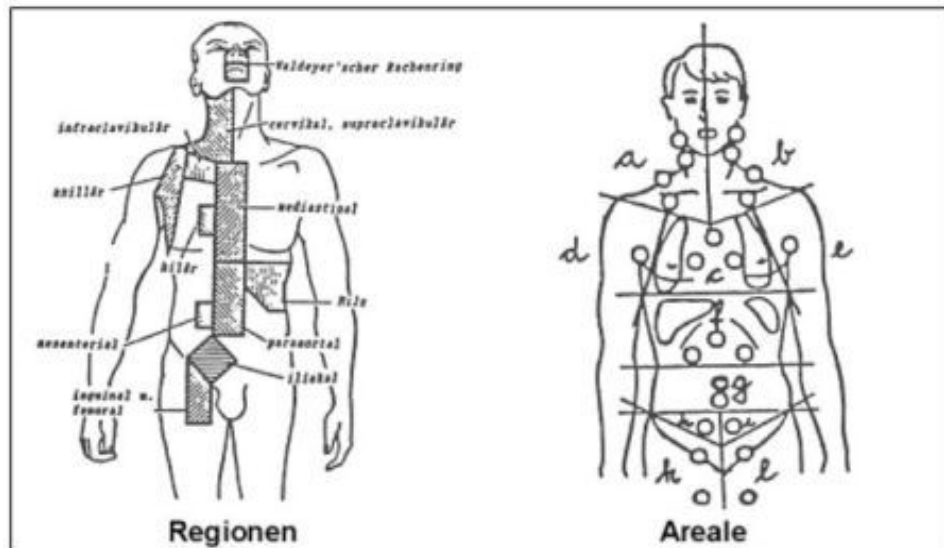


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Lymphknoten Regionen und Areale
(Quelle: [Onkopedia](#))

Einteilung der Risikogruppen:

Auf Basis der oben genannten Punkte werden Patienten in Risikogruppen eingeteilt (Chen et al. 2010):

1. Frühe Stadien

- Stadium I A o. B und II A o. B nach Ann-Arbor ohne Risikofaktoren

2. Mittlere Stadien

- Stadium I A o. B und Stadium II A mit einem oder mehreren Risikofaktoren
- Stadium II B, wenn die Risikofaktoren hohe BSG u./o. ≥ 3 Lymphknotenareale vorliegen

3. Fortgeschrittene Stadien:

- Stadium II B, wenn die Risikofaktoren E-Befall u./o. großer Mediastinaltumor vorliegen
- Stadium III A o. B
- Stadium IV A o. B

Gemäß dieser Einteilung wird eine stadiengerechte Therapie durchgeführt (siehe Kapitel [5-9](#)).

3.4.1. Stellenwert der PET/CT

3.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	PET/CT – Staging Die PET/CT <i>soll</i> im Rahmen des initialen Stagings zur Stadienbestimmung durchgeführt werden.	
GRADE	(Bednaruk-Mlynski et al. 2015; Hutchings et al. 2006a; Voltin et al. 2018)	
⊕⊕⊕⊖ moderate	Sensitivität	
⊕⊕⊕⊖ moderate	Spezifität	
	Konsens	

3.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad B	Die initiale PET/CT <i>sollte</i> zur Bestrahlungsplanung verwendet werden.	
GRADE	(Specht et al. 2014; Girinsky et al. 2014)	
⊕⊕⊖⊖ low	Abgrenzung Bestrahlungsgebiet	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 3.14. und 3.15.

In dieser Leitlinie ist immer die Untersuchung mit dem Radiopharmakon F-18-FDG (Fluor-desoxyglucose) gemeint, es sei denn es wird explizit ein anderes Radiopharmakon angegeben.

Der Nutzen der initialen PET/CT ist unter den Aspekten einer Optimierung des initialen Stagings zur genaueren Stadieneinteilung, der Optimierung der Knochenmarkdiagnostik und der Therapie-Stratifizierung während der Chemotherapie und nach Abschluss der Chemotherapie zu betrachten.

Bereits 2006 berichtete M. Hutchings über eine Verbesserung des Staging im Falle einer Zuhilfenahme einer PET/CT im Vergleich zum alleinigen kontrastmittelverstärkten CT (CeCT)- Stagings. Die Sensitivität der initialen PET/CT überstieg die Sensitivität eines alleinigen CeCT-Staging deutlich (Hutchings et al. 2006a). Die PET/CT war hierbei dem CeCT im Bereich nodaler Befälle überlegen (92% vs. 83%), vor allem aber in der Abgrenzung extranodaler Befälle dominierte die PET/CT (73% vs. 37%). In einer Analyse von Bednaruk et al., 2015 (Bednaruk-Mlynski et al. 2015), übertrugen sich diese Aussagen in eine Veränderung der Stadienaufteilung. Es wurden 28% der Patienten einem höheren Tumorstadium und 6% einem niedrigeren Tumorstadium zugeordnet. Es erfolgte somit eine Veränderung des Stadiums in Abhängigkeit der PET/CT in 34% der Patienten. Der Hauptgrund für das Hoch-Staging lag im Wesentlichen an häufiger detektierten extranodalen Befällen (26 Patienten). Insgesamt ergab sich aus der geänderten Stadien Zugehörigkeit in 21% der Patienten eine Therapieanpassung mit meist gesteigerter Behandlungsintensität.

Die Implementierung der PET/CT ins Routine-Staging der Patienten mit einem Hodgkin Lymphom würde bei Stadien-bezogen gleichbleibenden Therapieintensitäten zu einer intensiveren Therapie einiger Patienten führen. Unter Berücksichtigung einer relevanten Rate an Spättoxizitäten und Sekundärmalignomen setzt die reguläre Durchführung der PET/CT eine Stadien-bezogene Anpassung der Behandlungsintensitäten voraus. Dem wurde und wird bereits in Studien Folge geleistet, in dem eine PET/CT adaptierte Deeskalation der Chemotherapie-Regime nachweislich durchführbar ist (Literatur HD15 + HD18; (Borchmann et al. 2017; Engert, Haverkamp, Kobe, Markova, Renner, Ho, Zijlstra, Kral, et al. 2012; Kobe et al. 2014). Ebenso wird aktuell geprüft, ob ein Verzicht auf eine Radiotherapie nach PET/CT negativem Befund im Abschluss-Staging nach Chemotherapie in den frühen und mittleren Stadien sicher ist. Der Nachweis konnte in der HD15 Studie für fortgeschrittene Stadien erbracht werden. Außerdem hat eine Anpassung und weitere Verkleinerung der Bestrahlungs-Zielvolumina von involved-field auf involved-site eine maßgebliche Reduktion des Bestrahlungsfeldes mit sich gebracht (Girinsky et al. 2014; Specht et al. 2014).

Der Nutzen der PET/CT spiegelt sich insbesondere in der Detektion von Knochenmarksbefällen wider, die historisch mit einer Rate von 5-8% angegeben wurden (Levis 2004). Wurde allerdings eine PET/CT im Rahmen des Staging eingesetzt, wurde eine Rate von 10-20% beobachtet. Außerdem zeigte sich bei den meist fokalen Anreicherungen kein CT-morphologisches Korrelat (El-Galaly, d'Amore, et al. 2012; Weiler-Sagie et al. 2014; Chen-Liang et al. 2015). Wurde in der Folge eines positiven Befundes im Knochenmark die Diagnostik durch MRT erweitert oder erfolgten gezielte Biopsien, so ließ sich eine hohe Sensitivität der Methode bestätigen:

Durch eine PET/CT im initialen Staging lassen sich Knochenmarksbefälle gut und sicher detektieren. Sie erscheinen meist als klar abgrenzbare FDG-positive Anreicherung; ein CT morphologisches Korrelat ist hingegen nicht regelhaft anzugrenzen (El-Galaly, d'Amore, et al. 2012; Weiler-Sagie et al. 2014; Chen-Liang et al. 2015). Im Falle einer gezielten Biopsie konnte gezeigt werden, dass eine sehr hohe Korrelation zwischen den PET-positiven Herden und einem histologisch nachgewiesenen Knochenmarksbefall bestand. Es zeigt sich eine deutlich höhere Sensitivität im Vergleich zur Beckenkambibiopsie (Adams, Nievelstein, and Kwee 2015c; Purz et al. 2011; Adams, Nievelstein, and Kwee 2015b).

Bereits eine Meta-Analyse von Adams et al. 2014 kam auf der Grundlage von 9 Studien zu dem Schluss, dass sich mit Hilfe der PET/CT im initialen Staging eine hohe Sensitivität und Spezifität in Bezug auf einen Knochenmarksbefall erzielen lässt. Da außerdem die Wahrscheinlichkeit einer negativen PET und einem histologisch positivem Befall des Knochenmarks sehr gering ist (1.1%), kann auf eine Knochenmarksstanze im Routine Staging verzichtet werden (Adams et al. 2014a).

Anhand der präsentierten Daten wird deutlich, dass auch in Ermangelung prospektiv randomisierter Studiendaten die Fülle der qualitativ hochwertigen retrospektiv erhobenen Daten einen Vorteil für den Einsatz der PET/CT bringt. Dies zeigt sich im Besonderen beim initialen Staging sowie in der Frage des Knochenmarkbefalls, sodass bereits internationale Leitlinien (Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014a) die PET/CT fest implementiert haben. Daher soll eine PET/CT im initialen Staging zur besseren Stadieneinteilung durchgeführt werden. Außerdem wird durch diese Untersuchung die Beurteilbarkeit und Interpretation der PET/CT während oder nach Chemotherapie, als auch eine optimierte PET/CT basierte Therapiestratifizierung ermöglicht.

Gefestigt wurden die Beobachtungen durch die Studie von Voltin et al., 2018, die den Nutzen der PET zur Beurteilung eines Knochenmarkbefalls untersuchte. Mit der PET konnten 19 von 20 Patienten mit positiver Knochenmarkbiopsie identifiziert werden

(die Sensitivität war 95% und die Spezifität 86,5% bei Knochenmarkbiopsie als goldenem Standard). Mit der PET konnten 110 zusätzliche Patienten mit fokalem Knochenmarkbefall identifiziert werden, die nicht mit der Knochenmarkbiopsie entdeckt wurden. Demnach ist die PET der Knochenmarkbiopsie in Sensitivität deutlich überlegen, und kann dabei sicher einen Befall ausschließen.

Für die Planung einer involved-site Radiotherapie sollte eine initiale Staging PET/CT-Untersuchung in Bestrahlungsposition erfolgen, um die Zielvolumendefinition entsprechend der ILROG-Kriterien (International Lymphoma Radiation Oncology Group) besser umsetzen zu können.

3.5. Psychoonkologische Diagnostik

3.16.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei jedem Patienten mit Hodgkin-Lymphom <i>soll</i> der Bedarf des Patienten nach einer psychoonkologischen Mitbetreuung geklärt werden. Jedem Patienten mit Hodgkin-Lymphom <i>soll</i> die Möglichkeit eines psychoonkologischen Gesprächs orts- und zeitnah angeboten werden.	
	Starker Konsens	

3.17.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen <i>sollten</i> in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.	
	Starker Konsens	

3.18.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei Diagnosestellung <i>soll</i> der Patient Informationen zu Selbsthilfegruppen erhalten.	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 3.16., 3.17. und 3.18.

Jedem Patienten mit Hodgkin-Lymphom soll die Möglichkeit eines psychoonkologischen Gesprächs orts- und zeitnah angeboten werden und der Bedarf nach psychoonkologischer Betreuung geklärt werden. Das Angebot sollte niedrigschwellig erfolgen, z.B. mittels eines psychoonkologischen Screeningverfahrens (z.B. Distress-Thermometer) (Mehnert et al. 2006). Dazu sollten alle Patienten von ärztlicher Seite frühzeitig über die Möglichkeiten psychoonkologischer Unterstützung im stationären und ambulanten Bereich informiert werden. Psychoonkologische Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patienten auszurichten. Zur Bedarfsfeststellung sollten neben dem klinischen Urteilsbild die von der Deutschen Krebsgesellschaft empfohlenen validierten Messinstrumente wie z. B. das bereits oben erwähnte Distress-Thermometer (Mehnert et al. 2006), die HADS (hospital anxiety and depression scale) oder die psychoonkologische Basisdokumentation (PoBaDo) (Herschbach et al. 2008), herangezogen werden.

Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden. Ferner soll bei Diagnosestellung der Patient Informationen zu Selbsthilfegruppen erhalten.

Die S3 Leitlinie Psychoonkologie gibt krankheitsübergreifend Empfehlungen zum Thema Diagnostik und ermöglicht es somit ein umfassendes und bedarfsadaptiertes Angebot im Bereich der Psychoonkologie für den Patienten zu erstellen.

4. Aufklärung des Patienten und Therapieplanung

Autoren der Hintergrundtexte: **Nicole Skoetz**, Michael Fuchs, Nina Kreuzberger, Michaela Rancea, Andreas Engert

4.1. Aufklärung und Diagnosemitteilung

Sobald die histopathologische Diagnose Hodgkin Lymphom gesichert ist, soll der behandelnde Arzt den Patienten umfassend, verständlich und vollständig aufklären (siehe auch Kapitel [10](#)). Dabei ist die individuelle körperliche, psychische und soziale Situation des Patienten zu berücksichtigen und das patientenzentrierte Gespräch dem Informationsbedarf des Patienten anzupassen. Der Patient soll die Möglichkeit haben, Fragen zu stellen, die ihm vom behandelnden Arzt verständlich und ausreichend zu beantworten sind. Außerdem soll er auf die Möglichkeit hingewiesen werden, eine Vertrauensperson (z.B. Angehöriger, Partner) zu dem Gespräch hinzuzuziehen. Bei Bedarf können weiterführende fachliche Beratungen (siehe auch Kapitel [10.6](#)) empfohlen oder in die Wege geleitet werden. Bei Wunsch nach weiteren Informationen können dem Patienten die Patientenleitlinie (siehe <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/hodgkin-lymphom/>) und Adressen von Selbsthilfegruppen und der Deutschen Leukämie- und Lymphomhilfe (<https://www.leukaemie-hilfe.de/>) angeboten werden (siehe auch Kapitel [3.5](#)).

Durch das zunehmende Bedürfnis von Patienten nach Information und Mitbestimmung bei der Therapie ihrer Erkrankung kommt der Informationsvermittlung und Aufklärung des Patienten eine wichtige Rolle zu. Damit der Patient an der Entscheidungsfindung teilhaben kann, soll er vom behandelnden Arzt ausführlich und verständlich über die Art der Erkrankung, die durchzuführende Behandlung, Wirkungen und Nebenwirkungen, mögliche Spätfolgen und Risiken informiert werden. Auch soll der Patient darüber aufgeklärt werden, dass regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen in seinem Interesse über viele Jahre hinweg durchgeführt werden sollen (siehe auch Kapitel [11](#)). Hierdurch sollen rechtzeitig Rezidive und Sekundärneoplasien sowie potentielle Organtoxizitäten erkannt werden. Außerdem soll jeder Patient im reproduktionsfähigen Alter darüber informiert werden, dass die zur Therapie eingesetzten Medikamente möglicherweise die Fertilität beeinflussen oder das ungeborene Leben schädigen können (siehe auch Kapitel [10.5](#) und [10.6](#)).

Für weitere Empfehlungen und Hilfestellungen zur Aufklärung und Therapieplanung wird auf die S3-Leitlinie zur Psychoonkologie verwiesen (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>).

4.2. Therapieplanung

In einer Auswertung der Daten über sieben klinische Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) wurde gezeigt, dass sich das Gesamtüberleben von an klinischen Studien teilnehmenden Patienten verglichen mit Patienten, die nicht teilnahmen, nicht unterschied. Jedoch konnte nachgewiesen werden, dass die Teilnahme zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben führt (Brillant et al. 2007). So zeigte auch eine niederländische Studie, dass es unter Einbezug der Patientenmerkmale keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, die an klinischen Studien teilnahmen und Patienten, die nicht teilnahmen, gab. Die Autoren argumentieren jedoch, dass

die Zentralisierung der Expertise und die hohe Teilnahme von Patienten mit Hodgkin Lymphom (27%) eine schnelle Übertragung der Studienergebnisse in die Praxis ermöglicht, und so die Ergebnisse innerhalb kurzer Zeit allen Patienten zugutekommen (Liu et al. 2017). Daher sollte für jeden Patienten geprüft werden, ob die Teilnahme an einer klinischen Studie möglich ist.

Für die adäquate Versorgung eines Patienten mit Hodgkin Lymphom ist die multidisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit verschiedener Akteure notwendig. So sind an der Diagnostik, Therapieplanung und Therapiedurchführung Hämato-Onkologen, Pathologen, Psychoonkologen, Radiologen, Nuklearmediziner sowie Strahlentherapeuten beteiligt. Bei der Nachsorge können zusätzlich die Hausärzte der Patienten involviert werden und darüber hinaus weitere Fachärzte, in Abhängigkeit von potentiell auftretenden therapiebedingten Spätfolgen, wie beispielsweise kardialen oder pulmonalen Störungen, Infertilität oder Sekundärneoplasien. Aufgrund der komplexen Versorgungskette ist es notwendig, dass der gesamte Versorgungsprozess qualitätsgesichert und standardisiert durchgeführt wird.

5. Therapie früher Stadien

Autoren der Hintergrundtexte: **Stephanie Sasse**, Christian Baues, Hans-Theodor Eich, Boris Böll, Andreas Engert

Allgemeine Kommentare

5.1.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Allen Patienten <i>soll</i> eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden, sofern keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme unmöglich machen.	
	Starker Konsens	

5.1. Kombinierte Chemo-Strahlentherapie

5.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Die kombinierte Chemo-Strahlentherapie <i>soll</i> als Primärtherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium durchgeführt werden.	
GRADE	(Blank et al. 2017a)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

5.1.1. Rolle der Chemotherapie

5.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Es <i>soll</i> keine alleinige Strahlentherapie durchgeführt werden (Ausnahmen siehe Kapitel 8.4 „Therapieempfehlungen bei NLPHL“).	
GRADE	(Specht et al. 1998)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 5.2. und 5.3.**Erste Daten zur Kombinationstherapie in den frühen Stadien**

Patienten in frühen Stadien wurden zunächst ausschließlich mit Bestrahlung in „extended-field“ (EF) oder „total-nodal-irradiation“ Technik behandelt. Mit diesem Therapieansatz konnte bei ca. 70% der Patienten eine Heilung erreicht werden, allerdings verminderte die hohe Rezidivrate und die Toxizität der ausgedehnten Bestrahlung das Langzeit-Überleben. Durch Anwendung einer Kombination aus zwei Zyklen ABVD Chemotherapie gefolgt von Bestrahlung in EF-Technik konnte in der HD7-Studie der GHSG die Zahl der Rezidive im Vergleich zu der alleinigen Strahlentherapie deutlich reduziert werden konnte (Engert et al. 2007). Ähnliche Ergebnisse wurden von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) publiziert, die in den randomisierten Studien H7F (Noordijk et al. 2006) und H8F (Ferme et al. 2007) ebenso eine Überlegenheit der Kombinationstherapie zeigen konnten (Blank et al. 2017a). Auch eine 1998 von Specht et al. publizierte Meta-Analyse zeigte eine Überlegenheit der Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Bestrahlung (Specht et al. 1998).

5.1.2. Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen

5.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Die Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium <i>soil</i> mittels ABVD (Adriamycin=Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und DTIC=Dacarbazin) durchgeführt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low not reported	(Behringer, Goergen, Hitz, Zijlstra, Greil, Markova, Sasse, Fuchs, Topp, Soekler, Mathas, Meissner, Wilhelm, Koch, Lindemann, Schalk, Semrau, Kriz, Vieler, Bentz, Lange, Mahlberg, Hassler, Vogelhuber, Hahn, Mezger, Krause, Skoetz, Böll, et al. 2015; Canellos et al. 1992; Engert et al. 2007; Engert et al. 2010b; Sasse et al. 2017b) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien) Lebensqualität	
	Starker Konsens	

5.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Die Therapie <i>soil</i> mittels zwei Zyklen ABVD durchgeführt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low not reported	(Engert et al. 2010b; Sasse et al. 2017b) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien) Lebensqualität	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 5.4.

Aufgrund seiner Effektivität und vergleichsweise geringen Nebenwirkungsrate ist ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) das am häufigsten angewandte Schema für Patienten in frühen Stadien. ABVD wurde bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien in randomisierten Studien mit alternativen Schemata wie MOPP (Methlorethamin, Vincristin, Procarbazine, Prednison) und Kombinationen wie MOPP-ABVD verglichen und hat sich als mindestens gleich wirksam wie die toxischeren MOPP- und MOPP-ABVD-Schemata erwiesen (Canellos et al. 1992). Die Ergebnisse der Studien HD7 und HD10 zeigten unter Anwendung von kombinierter Chemo-Strahlentherapie mit ABVD eine hohe primäre Tumorkontrolle bei niedriger therapiebedingter Toxizität (Engert et al. 2007; Engert et al. 2010b). In der aktuellen, mit einem Nachbeobachtungsintervall von 98 Monaten durchgeführten Analyse der Daten der HD10-Studie konnte eine anhaltend hohe Tumorkontrolle mit einem 10-Jahres PFS von 87% und die hervorragenden Überlebensdaten mit einem 10-Jahresüberleben von 94% bestätigt werden (Sasse et al., 2017).

Das alternative Schema Stanford V (Methlorethamin, Doxorubicin, Vincristin, Bleomycin, Vinblastin, Etoposid, Prednison) erwies sich in der Amerikanischen „Phase III Inter-group Studie E2496“ bei Patienten im Stadium I/II mit vorliegendem Bulk gegenüber ABVD nicht als überlegen und ging zudem mit einer höheren Akuttoxizität einher (Advani et al. 2015).

In Kombination mit einem modifizierten ABVD-Schema, dem EBVP (Epirubicin, Bleomycin, Vinblastin, Prednison), wurde in der H9-Studie der EORTC geprüft, ob die Strahlentherapie-Dosis der „Involved-field“ (IF)-Strahlentherapie von 36 Gy auf 20 Gy reduziert werden kann oder ob auf die Strahlentherapie verzichtet werden kann. In der H9-Studie konnte zwar bei 79% der Patienten in frühem Stadium nach der Chemotherapie eine komplette Remission dokumentiert werden, aber es ist anzumerken, dass die Patienten sechs Zyklen EBVP erhalten haben und dass auch bei den Patienten, die eine Vollremission (CR) nach sechs Zyklen EBVP erreicht hatten, nicht auf die konsolidierende Strahlentherapie verzichtet werden konnte (Noordijk et al. 2005; Thomas et al. 2018). Diese Daten deuten darauf hin, dass EBVP hinsichtlich der Effektivität dem ABVD nicht überlegen ist.

In der HD13-Studie wurde überprüft, ob auf die Gabe von Dacarbazine und/oder Bleomycin verzichtet werden kann, d.h. ob die Effektivität von ABV, AV oder AVD derjenigen von ABVD vergleichbar ist. Die Rekrutierung in die Therapiearme ohne Dacarbazine musste aufgrund der hohen Rezidivrate vorzeitig beendet werden. In der 2015 veröffentlichten Auswertung des primären Endpunkts, des 5-Jahres „freedom from treatment failure“ (FFTF) konnte auch eine Nicht-Unterlegenheit des AVD-Arms nicht gezeigt werden, so dass ABVD weiterhin als Standardchemotherapie in den frühen Stadien anzusehen ist (Behringer, Goergen, Hitz, Zijlstra, Greil, Markova, Sasse, Fuchs, Topp, Soekler, Mathas, Meissner, Wilhelm, Koch, Lindemann, Schalk, Semrau, Kriz, Vieler, Bentz, Lange, Mahlberg, Hassler, Vogelhuber, Hahn, Mezger, Krause, Skoetz, Böll, et al. 2015).

Zu Empfehlung 5.5.

Die Frage der erforderlichen Zahl der ABVD-Zyklen konnte in der HD10-Studie der GHSG beantwortet werden: die Therapiearme mit zwei Zyklen ABVD erwiesen sich gegenüber den Therapiearmen mit vier Zyklen ABVD auch bei Anwendung der niedrigeren Strahlentherapiedosis von 20 Gy in „involved-field“-Technik als nicht unterlegen, so dass 2 Zyklen ABVD in den frühen Stadien in Kombination mit Strahlentherapie als Standardtherapie definiert werden konnten (Engert et al. 2010b).

5.1.3. Rolle der Strahlentherapie

5.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Eine Strahlentherapie nach Abschluss der Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium <i>soll</i> durchgeführt werden.	
GRADE	(Blank et al. 2017a; Sickinger et al. 2015b; Thomas et al. 2018)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

5.1.4. Zielvolumen und Dosis der Strahlentherapie

5.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Das Zielvolumen nach Abschluss der Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium <i>soll</i> einer „involved-site“ (IS-)Strahlentherapie entsprechen.	
GRADE	(Specht et al. 2014)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

5.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Die Bestrahlung nach Abschluss der Chemotherapie bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im frühen Stadium <i>soll</i> mit einer Verschreibungsdosis von 20 Gy durchgeführt werden.	
GRADE	(Engert et al. 2010b; Sasse et al. 2017b)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊖ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊖ low	Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlungen 5.6.

Datenlage zur Rolle der Strahlentherapie in der prä-PET-Ära

Aufgrund der potentiellen Strahlentherapie-assoziierten Spättoxizität wurde die Rolle der konsolidierenden Strahlentherapie hinsichtlich auf die Tumorkontrolle und des Überlebens in mehreren retrospektiven Analysen sowie in prospektiven Studien untersucht und international- insbesondere seit der Verfügbarkeit der PET- kontrovers diskutiert.

Der Verzicht auf die konsolidierende Strahlentherapie ohne PET-Stratifizierung wurde in einer großen retrospektiven US National Cancer Data Base Analyse und in einer 2017 veröffentlichten Cochrane Metaanalyse untersucht: beide Analysen ergaben für den Strahlentherapie-freien Therapiearm ein signifikant niedrigeres progressions-freies Überleben (PFS) (Blank et al. 2017a; Olszewski, Shrestha, and Castillo 2015). Die Aussagekraft dieser Analysen wird jedoch durch die kurze Nachbeobachtungszeit, die heterogenen Chemotherapie-Regime und Strahlentherapiekonzepte eingeschränkt.

Bei der NCIC/ECOG HD.6-Studie handelt es sich um die größte randomisierte Studie der prä-PET-Ära, die ABVD ohne konsolidierende Strahlentherapie („subtotal nodal irradiation“ =STNI) mit der alleinigen Strahlentherapie (STNI) bzw. der Kombinationstherapie in den frühen bzw. intermediären Stadien verglichen hat. In dem Kombinationstherapiearm wurde eine signifikant niedrigere Rezidivrate dokumentiert (“freedom from disease progression” 87% vs. 92%, p=0.05), allerdings war die 12-Jahresüberlebensrate im Kombinationsarm signifikant niedriger (94% vs. 87%) (Meyer et al. 2012). Bei der Bewertung dieser Daten ist zu berücksichtigen, dass in die Auswertung Todesfälle miteinbezogen wurden, die weder auf das HL noch auf eine Therapie-assoziierte Toxizität zurückzuführen waren und dass es sich bei der STNI um eine heute obsoleete Strahlentherapietechnik handelt.

Um die alleinige Therapie der frühen bzw. intermediären Stadien mit ABVD mit einer Kombination aus ABVD und einer aktuellen Strahlentherapietechnik zu vergleichen, wurden in einer retrospektiven Analyse Daten des ABVD-Arms der H.6-Studie und Kombinationstherapie-Daten aus der HD10 bzw. HD11-Studie der GHSG vergleichend analysiert: es konnte bestätigt werden, dass für die Patienten, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, eine signifikant niedrigere Zeit bis zum Progress (8-Jahres

„time to progression“=TTP 93% vs. 87%, HR 0.44; 95% CI 0.24-0.78), d.h. eine niedrigere Rezidivrate, zu dokumentieren war; es konnte allerdings kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden. Diese Daten unterstützen die Rolle der Strahlentherapie in der Tumorkontrolle. Subgruppen-Analysen deuteten darauf hin, dass die Patienten mit einem in frühem Stadium diagnostizierten HL und Erreichen einer CR in dem nach zwei Zyklen angefertigten Kontroll-CT möglicherweise keine konsolidierende Strahlentherapie benötigen (Hay, Klimm, Chen, Goergen, Shepherd, Fuchs, Gospodarowicz, Borchmann, Connors, Markova, Crump, Lohri, Winter, Dorken, et al. 2013).

Dieser Hypothese ist zunächst die H9F-Studie der EORTC/GELA nachgegangen; in der H9F-Studie wurden Patienten, die nach sechs Zyklen EBVP eine komplette Remission erreicht haben, entweder nur nachbeobachtet oder mit 20 Gy oder 36 Gy konsolidierend bestrahlt. Während sich die beiden Bestrahlungsarme hinsichtlich des 5-Jahres-Rezidiv-freien Überlebens nicht signifikant unterschieden, wurde in dem Nicht-Bestrahlungsarm ein im Vergleich zum Standardarm bestehend aus einer konsolidierenden Strahlentherapie mit 36 Gy-signifikant niedrigeres Rezidiv-freies Überleben dokumentiert (Thomas et al. 2018).

In sich anschließenden prospektiven Studien (RAPID-, H10- und HD16-Studie) wurde untersucht, ob ein PET-basierter Strahlentherapieansatz basierend auf dem nach 2 (-3) Zyklen ABVD erhobenen PET/CT-Befund ohne Beeinträchtigung der Therapieeffektivität durchführbar ist. Die Ergebnisse der RAPID-, der H10-Studie und der HD16-Studie lassen nicht die Schlussfolgerung zu, dass bei Erreichen einer kompletten Remission bzw. einer negativen PET/CT nach der Chemotherapie auf die Strahlentherapie verzichtet werden kann (Andre et al. 2017b; Blank et al. 2017a; Fuchs et al. 2019; Radford et al. 2015b; Sickinger et al. 2015b) (siehe auch Kapitel [5.2](#)).

Datenlage zur Optimierung des Bestrahlungsfeldes und der Bestrahlungsdosis

Zu Empfehlung 5.7.

Im Hinblick auf eine anzunehmende Korrelation des Risikos der Spättoxizität, insbesondere des Auftretens von Sekundärneoplasien und von Organtoxizität, wurde in mehreren Studien eine weitere Reduktion des Zielvolumens der Strahlentherapie mit der „involved site“ (IS)- bzw. „involved node“ (IN)-Strahlentherapie untersucht. Entsprechend der Definition der „International Lymphoma Radiation Oncology Group“ (Specht et al.) basiert das klinische Zielvolumen (clinical target volume = CTV) der IS- und der IN-RT auf dem Lymphomvolumen vor Beginn der Chemotherapie (gross tumor volume = GTV) unter Berücksichtigung des Ansprechens nach der Chemotherapie plus einem geeigneten medizinisch begründeten Sicherheitssaum.

Das Konzept der IN-RT wurde bereits erfolgreich in der H9- und der H10-Studie der EORTC angewandt (Andre et al. 2017b; Girinsky et al. 2006). Zur optimalen Durchführung der IN-RT ist eine Staging-Bildgebung in Bestrahlungsposition notwendig. So kann eine optimale Fusion und Registrierung von Staging-CTs oder PET/CTs mit dem Bestrahlungsplanung-CT erfolgen. Da diese Voraussetzungen in vielen Fällen nicht eingehalten werden können, wurde die IS-RT definiert, welche auch größere Unsicherheiten bei der Überlagerung der Bildgebung zulässt und berücksichtigt (Specht et al. 2014). Aus diesem Grunde wurde die IF-RT im Alltag vornehmlich durch die praktikablere IS-RT ersetzt.

Zu Empfehlung 5.8.

In den vergangenen 10-15 Jahren wurde in der Behandlung früher und intermediärer Stadien des Hodgkin Lymphoms die „extended field“ (EF)-Bestrahlung zu Gunsten der weniger toxischen und gleich effektiven „involved field“ (IF)-Bestrahlung nach Chemotherapie verlassen. Die Empfehlungen stützen sich hierbei insbesondere auf die Ergebnisse der GHSG HD8-Studie (Engert et al. 2003; Sasse et al. 2012); sowie auf Ergebnissen der EORTC H8U Studie (Ferre et al. 2007) und der Britischen BNLI Studie (Hoskin et al. 2005).

Basierend auf den Ergebnissen der HD10 Studie der GHSG, die eine Nichtunterlegenheit einer konsolidierenden IF-Bestrahlung mit 20 Gy im Vergleich zu 30 Gy nach 2 oder 4 Zyklen ABVD zeigen konnte, konnte die Strahlentherapieintensität weiter reduziert werden. Die HD10-Studie dokumentierte darüber hinaus eine signifikant niedrigere Rate an akuter Toxizität mit der reduzierten Strahlentherapie-Dosis (8.7% mit 30 Gy vs. 2.9% mit 20 Gy, P<0.001) (Engert et al. 2010b).

5.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit einer Indikation zur Strahlentherapie können mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) bestrahlt werden, solange eine sorgfältige Bewertung der Niedrigdosisbelastung von Risikoorganen erfolgt.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low	(Antoni et al. 2013; Baues et al. 2018; Cella et al. 2013; Cella et al. 2010; Edvardsson et al. 2019; Filippi et al. 2015; Girinsky et al. 2006; Koeck et al. 2012; Maraldo et al. 2013a, 2014; Voong et al. 2014; Zeng et al. 2016) Geplantes Zielvolumen Organdosis	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 5.9.

Nach Entwicklung der 3D-Planung hat sich diese als Standard bei der Bestrahlung des Hodgkin Lymphoms etabliert. In den letzten Jahren findet jedoch zunehmend die intensitätsmodulierende Bestrahlung (IMRT) Verwendung. In zahlreichen Planungsstudien zeigte sich, dass mit einer IMRT im Vergleich zu einer 3D-geplanten Bestrahlung häufig eine Schonung der Risikoorgane erreicht werden kann (Cella et al. 2010; Antoni et al. 2013; Voong et al. 2014; Filippi et al. 2015; Edvardsson et al. 2019). Allerdings werden bei einer IMRT deutlich größere Volumina im Niedrigdosis-Bereich bestrahlt, so dass eine erhöhte Rate von strahleninduzierten Zweittumoren nicht ausgeschlossen werden kann (Cella et al. 2013; De Sanctis et al. 2012; Filippi et al. 2015; Girinsky et al. 2006; Maraldo et al. 2013a; Schneider et al. 2014b; Weber et al. 2011). Bisher publizierte klinische Daten zeigen jedoch keine Nachteile einer IMRT (Lu et al. 2012; Parikh et al. 2016). Da allerdings keine ausreichenden Daten zur Langzeittoxizität wie z.B. der Rate an Zweittumoren vorliegen, kann einer IMRT aktuell nur nach individueller Abwägung der Vor- und Nachteile empfohlen werden. Sollte eine IMRT zum Einsatz kommen, sind durch den Einsatz bestimmter Techniken (z.B. der „butterfly“-Technik) die Lungen und die weiblichen Mammae besonders zu schonen (Fiandra et al. 2012; Voong et al. 2014; Cella et al. 2013; De Sanctis et al. 2012; Filippi et al. 2015; Girinsky et al. 2006; Maraldo et al. 2013a; Schneider et al. 2014b; Weber et al. 2011). Bei der Erstellung eines IMRT-Plans scheint die Verwendung eines präzisen Algorithmus wie dem Monte-Carlo Algorithmus vorteilhaft zu sein (Koeck et al. 2012)

5.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Zur besseren Schonung von Risikoorganen (vor allem dem Herzen) bei der Bestrahlung mediastinaler Lymphome <i>sollte</i> der zusätzliche Nutzen der tiefen Inspiration geprüft werden.	
GRADE	(Baues et al. 2018; Edvardsson et al. 2019; Kriz et al. 2015b; Paumier et al. 2012; Rechner et al. 2017)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Geplantes Zielvolumen	
⊕⊕⊕⊕ very low	Organdosis	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 5.10.

Bei einer mediastinalen Bestrahlung kann durch die Deep-Inspiration-Breathhold-Technik (DIBH) die Dosisbelastung der Lungen und des Herzens reduziert werden (Paumier et al. 2012; Edvardsson et al. 2019; Kriz et al. 2015b) und somit vermutlich auch die Reduktion der Rate an Spätnebenwirkungen (Schneider et al. 2014a). Dies gilt insbesondere auch für die Bestrahlungsplanung mit Protonen (Baues et al. 2018). Da auch erste klinische Daten zeigen, dass die DIBH-Technik sicher ist (Paumier et al. 2011), sollte ihr Einsatz bei jeder mediastinalen Bestrahlung in Betracht gezogen werden.

5.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad 0	Die Verwendung von Protonenbestrahlung <i>kann</i> bei ausgewählten Patienten mit strenger Indikation (z.B. prä- und/oder parakardialer Befall bei jungen Patienten) erwogen werden. *CAVE: Keine Kassenleistung.	
GRADE	(Baues et al. 2018; Chera et al. 2009; Eley et al. 2016; Hoppe et al. 2012; Hoppe et al. 2017; Hoppe et al. 2016; Horn et al. 2016; Maraldo et al. 2013a, 2014; Ntentas et al. 2019; Rechner et al. 2017; Sachsman et al. 2015; Toltz et al. 2015; Zeng et al. 2016)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Geplantes Zielvolumen	
⊕⊕⊕⊕ very low	Organdosis	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 5.11.

In Planungsstudien konnte gezeigt werden, dass durch die Verwendung einer Bestrahlung mit Protonen die Lunge, die Mammae, das Herz und auch die sub-diaphragmalen Risikoorgane besser geschont werden können (Chera et al. 2009; Hoppe et al. 2012; Maraldo et al. 2013b; Sachsman et al. 2015; Zeng et al. 2016; Baues et al. 2018; Advani et al. 2015; Hoppe et al. 2017; Hoppe et al. 2016; Ntentas et al. 2019; Rechner et al. 2017). Insbesondere konnte auch im Vergleich zur IMRT die Belastung im Niedrigdosis-Bereich reduziert werden (Toltz et al. 2015; Horn et al. 2016; Rechner et al. 2017). Das errechnete Risiko für sekundäre Bronchial- und Mammakarzinome war erniedrigt (Maraldo et al. 2013b; Toltz et al. 2015). In einer Studie wurde herausgefunden, dass das vorhergesagte Risiko eines zweiten Auftretens von Brustkrebs nach einer

Kohlenstoff-Ionen-Therapie gegenüber einer Protonentherapie stark von u.a. vom Patienten und der Anatomie der Erkrankung abhängt (Eley et al. 2016).

Insgesamt liegt jedoch wenig Evidenz zur Bestrahlung von Patienten mit Hodgkin Lymphomen mittels Protonen vor. Daher hat sich das Experten Panel der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) auf eine Empfehlung verständigt. Lediglich im Falle para- oder präkardialer Lymphome oder in Fällen, bei denen durch eine appa-Technik eine relevante Überlappung des Zielvolumens und der Brustdrüsen vorliegt, kann zur Verringerung der Dosisbelastung für Risikoorgane (Herz und weibliche Brust) eine Bestrahlung mit Protonen geprüft und bei besserer Schonung entsprechend den Kriterien der Empfehlung eine Bestrahlung mit Protonen durchgeführt werden.

5.2. Rolle der PET/CT zur weiteren Therapieentscheidung

5.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Die PET/CT* nach 2 Zyklen ABVD <i>soll</i> durchgeführt werden.	
GRADE	(Andre et al. 2017b; Barrington et al. 2019; Fuchs et al. 2019; Sickinger et al. 2015b)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ very low	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Konsens	

5.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad B	Im Falle einer positiven PET/CT <i>sollte</i> eine Therapieintensivierung in Form von zwei zusätzlichen Chemotherapiezyklen BEACOPP _{eskaliert} erwogen werden.	
GRADE	(Andre et al. 2017b)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ very low	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

5.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad O	Ein Verzicht auf die konsolidierende Strahlentherapie bei PET-Negativität nach zwei bis drei Zyklen ABVD <i>kann</i> daher nur individuell unter Abwägung des Risikos eines Rezidivs und einer Strahlentherapie-assoziierten Sekundärneoplasie oder Organtoxizität diskutiert werden (s. auch Empfehlung 5.6.)	
GRADE	(Andre et al. 2017b)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ very low	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 5.12..bis 5.14

Datenlage zum prädiktiven Wert einer negativen Interim-PET nach zwei/drei Zyklen ABVD

In kleinen (77 bzw. 85 Patienten), nicht-randomisierten Studien aus Dänemark (Hutchings et al. 2006b) und aus England (Hutchings et al. 2005) wurde das Ergebnis der PET/CT nach 2 Zyklen Chemotherapie beim Hodgkin Lymphom als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert. Diese und weitere kleinere prospektive Studien berichteten einen hohen negativen prädiktiven Wert einer negativen, d.h. unauffälligen PET/CT nach der Chemotherapie (Aldin et al. 2019; de Wit et al. 2001; Naumann et al. 2001; Sher et al. 2009; Spaepen et al. 2001; Weihrauch et al. 2001; Aldin et al. 2020).

Basierend auf diesen Daten wurden mehrere prospektive, randomisierte Studien initiiert, um der Frage nachzugehen, ob bei Erreichen einer PET/CT-Negativität nach Applikation der Chemotherapie auf die anschließende Strahlentherapie verzichtet werden kann.

In die „RAPID“-Studie (Barrington et al. 2019) des britischen „National Cancer Research Institute“(NCRI) wurden Patienten im Stadium IA/IIA eines klassischen Hodgkin Lymphoms (bei Diagnosestellung lag bei ca. 70% der Patienten nach der GHSG-Risikostratifizierung ein frühes Stadium vor) bei Vorliegen einer negativen PET/CT nach drei Zyklen ABVD entweder in einen Nachbeobachtungsarm oder in einen Therapiearm mit konsolidierender Strahlentherapie mit 30 Gy IF-RT randomisiert. Bei 74.6% der Patienten wurde nach drei Zyklen ABVD eine negative PET, in dieser Studie definiert als Deauville-Score 1 oder 2, ermittelt. In der „Intent-to-Treat“-Analyse betrug das 3-Jahres progressionsfreie Überleben (PFS) 94.6% (95% Konfidenzintervall [CI], 91.5% bis 97.7%) im Bestrahlungsarm und 90.8% (95% CI, 86.9% bis 94.8%) im Beobachtungsarm; da in die „intent to treat“-Analyse 26 Patienten aufgenommen wurden, die trotz Randomisierung in den Bestrahlungsarm nicht bestrahlt wurden, war der PFS-Unterschied in der „Per-Protocol“-Analyse mit einem 3-Jahres PFS von 97.1% (95% CI, 94.7% bis 99.6%) im Bestrahlungsarm und von 90.8% (95% CI, 86.8% bis 94.7%) im Beobachtungsarm noch deutlicher. Bei Festlegung einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 7% bzgl. des PFS waren die Kriterien der Nichtunterlegenheit des Beobachtungsarms damit nicht erfüllt (Radford et al. 2015b). Die aktuelle Analyse der RAPID-Studie unterstützt diese Daten mit einem 5-Jahres Ereignis-freien Überleben (EFS) von 96.0% (95% CI, 93.1% bis 98.9%) in dem Bestrahlungsarm und 90.1% in dem Beobachtungsarm (95% CI, 85.8% bis 94.4%) (Barrington et al. 2019).

In der H10F Studie (Andre et al. 2017b) der EORTC/The Lymphoma Study Association (LYSA)/Italian Foundation for Lymphoma Study (FIL) wurden Patienten im Stadium I/II eines klassischen Hodgkin Lymphoms ohne Vorliegen eines definierten Risikofaktors bei Dokumentation einer negativen PET/CT nach zwei Zyklen ABVD im Standardarm mit einem weiteren Zyklus ABVD gefolgt von 30 Gy „involved-node“ (IN)-RT und im experimentellen Arm mit zwei weiteren Zyklen ABVD ohne konsolidierende Strahlentherapie behandelt. Der experimentelle Arm wurde nach Vorliegen der Ergebnisse der 12-Monats-Interimsanalyse geschlossen, da im experimentellen Arm 9 Rezidive und im Standardarm nur 1 Rezidiv zu dokumentieren waren (1-Jahres PFS 94.9% (95% CI 91.9% bis 96.9%) bzw. 100%) (Raemaekers et al. 2014). Die Analyse der PET-negativen Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten ergab ein 5-Jahres PFS von 99% (95%CI, 95.9% bis 99.7%) in einem Kombinationstherapiearm und 87.1% (95%CI, 82.1% bis 90.8%) in einem Nicht-Bestrahlungsarm und bestätigte damit die Unterlegenheit des Nicht-Bestrahlungsarms (Andre et al. 2017b).

Die HD16-Studie (Fuchs et al. 2019) der GHSG ist die dritte große randomisierte Studie, die sich der Frage eines PET/CT-basierten Strahlentherapieansatzes in den frühen Stadien des Hodgkin Lymphoms gewidmet hat. In HD16 erhielten die Patienten, die in den experimentellen Arm randomisiert wurden und bei denen eine negative PET/CT nach zwei Zyklen ABVD (Deauville-Score 1-2) dokumentiert wurde, keine weitere Therapie, während die anderen Patienten konsolidierend mit 20 Gy IF-RT bestrahlt wurden. Die mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47 Monaten durchgeführte „per protocol“-Analyse ergab ein PFS von 93.4% (95% CI, 90.4% bis 96.5%) in dem Kombinationstherapiearm und 86.1% (95%CI, 81.4% bis 90.9%) in dem Nicht-Bestrahlungsarm. Damit wurde die Nichtunterlegenheitsgrenze von $\geq 10\%$ überschritten, und für den experimentellen Arm konnte die Nichtunterlegenheit nicht gezeigt werden. Der PFS-Unterschied war v.a. durch eine vermehrte Inzidenz an Rezidiven im Bereich der initialen Lymphomlokalisierung und damit im Bestrahlungsfeld bedingt. Das Gesamtüberleben unterschied sich mit 98.1% bzw. 98.4% in den beiden Armen nicht (Fuchs et al. 2019).

In der von (Sickinger et al. 2015b) veröffentlichten Meta-Analyse wurde neben den Ergebnissen der RAPID- und der H10F-Studie auch die von Picardi et al. 2007, veröffentlichte randomisierte Studie analysiert, in die Patienten mit vorliegendem Bulk, d.h. Vorliegen von mindestens einem intermediären Stadium eingeschlossen, vor der PET/CT mit 6 Zyklen VEBEP (Vinblastine, Etoposide, Bleomycin, Epirubicin, Prednisone) behandelt und bei Vorliegen eines FDG-negativen Residuums in einen Nachbeobachtungsarm und in einen Arm mit konsolidierender Nachbestrahlung randomisiert wurden (Sickinger et al. 2015b).

Zusammenfassend ergab die Meta-Analyse der RAPID-, H10F- und HD16-Studie der GHSG, dass der Verzicht auf eine konsolidierende Strahlentherapie trotz Dokumentation einer PET-Negativität nach zwei bis drei Zyklen ABVD mit einer niedrigeren Tumorkontrolle und damit einem niedrigeren PFS/EFS einhergeht (Fuchs et al. 2019; Sickinger et al. 2015b) und Metaanalyse im Leitlinienreport, 13.2).

Datenlage zum prädiktiven Wert einer positiven Interim-PET nach zwei/drei Zyklen ABVD

Die Frage, ob einem nach zwei Zyklen ABVD positive PET ein prädiktiver Wert zukommt und ob darauf basierend die weitere Therapie intensiviert werden sollte, wurde prospektiv in der H10F-Studie als einer der sekundären Endpunkte untersucht, indem die Patienten mit einer positiven Interim-PET/CT entweder mit einem weiteren Zyklus ABVD+ 30 Gy IN-RT oder mit zwei BEACOPP_{esk}- und 30 Gy IN-RT behandelt wurden. Nach zwei Zyklen ABVD wurde bei 18.8% der Patienten eine positive Interim-PET dokumentiert. Für die im experimentellen Arm behandelten PET-positiven Patienten wurde eine signifikant höhere 5-Jahres-PFS-Rate (90.6%, 95% CI 84.7% bis 94.3%) im Vergleich zu der im Standardarm behandelten PET-positiven Patienten (5-Jahres PFS 77.4%; 95%CI 70.4% bis 82.9%) dokumentiert (Andre et al. 2017b). Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Patienten mit einem in frühem und im intermediären Stadium diagnostizierten HL und positiver Interim-PET nicht separat analysiert wurden.

In einer ergänzenden Analyse der RAPID-Studie wurde für die PET-positiven Patienten ein 5-Jahres EFS von 89.7% (95% CI, 84.6% bis 94.8%) ermittelt. Mit der angewandten Definition der PET-Positivität scheint daher keine ausreichende Differenzierung der Prognose der PET-negativen und PET-positiven Patienten möglich zu sein; die weiterführende Analyse der PET-positiven Patienten ergab, dass insbesondere für die Patien-

ten mit einem Deauville-Score von 5 im Vergleich zu den Patienten mit einem Deauville-Score von 1-4 ein signifikant niedrigeres PFS und ES (5-Jahres PFS und -EFS jeweils 61.9%) und ein niedrigeres Gesamtüberleben (5-Jahres OS 85,2%; 95% CI, 69.7% bis 100% versus 97.8%, 95%CI, 96.4 bis 99.2%) zu dokumentieren war (Barrington et al. 2019).

Die Auswertung der in der HD16-Studie mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten ergab für das Kollektiv der nach zwei Zyklen ABVD PET-positiven im Vergleich zu den PET-negativen Patienten ein signifikant niedrigeres 5-Jahres PFS (88.1%, 95% CI, 83.8% bis 92.3% versus 93.2%, 95%CI, 90.2% bis 96.2%); der Unterschied war noch eindrücklicher, wenn als PET-Positivität ein Deauville-Score von 4-5 definiert wurde (5-Jahres PFS 80.1%, 95%CI, 71.2% bis 88.9% versus 93.1%, 95% CI, 90.7% bis 95.5%) (Fuchs et al. 2019).

Die Ergebnisse der H10F-, RAPID- und der HD16- Studie unterstützen daher die Hypothese des prognostischen Werts einer positiven PET-CT nach zwei bis drei Zyklen ABVD, d.h. einer signifikant schlechteren Prognose der Patienten mit einer positiven Interim-PET, insbesondere bei Vorliegen eines Deauville-Scores von 4-5.

Schlussfolgerungen/Empfehlungen

Da noch keine distinkte Auswertung der Daten der H10F-Studie hinsichtlich der in frühem Stadium diagnostizierten Patienten mit einer positiven Interim-PET/CT vorliegt und da die absolute Zahl der Patienten mit einer positiven Interim-PET in frühem Stadium in der H10F-Studie gering war, ist die Datenlage noch nicht ausreichend, um eine allgemeine Empfehlung zur Therapieeskalation für die frühen Stadien im Falle einer positiven Interim-PET/CT auszusprechen. Im Hinblick darauf, dass in der HD16-Studie für die Patienten mit einer positiven Interim-PET ein signifikant niedrigeres PFS dokumentiert wurde und das der PFS-Unterschied besonders deutlich bei Vorliegen eines Deauville-Score von 4-5 war, sollte die Option einer Therapieeskalation in Form von zwei Zyklen BEACOPPeskaliert analog der H10F-Studie vor der konsolidierenden Strahlentherapie bei den Patienten mit einem positiven PET Ergebnis mit einem Deauville-Score von 4-5 nach zwei Zyklen ABVD individuell erwogen werden.

Ein Verzicht auf die konsolidierende Strahlentherapie bei PET-Negativität nach zwei bis drei Zyklen ABVD kann allenfalls individuell unter Abwägung des Risikos eines Rezidivs und einer Strahlentherapie-assoziierten Sekundärneoplasie oder Organtoxizität diskutiert werden.

Als potentiell Strahlentherapie-assoziiertes sekundäres solider Tumor ist das sekundäre Mamma-Karzinom zu nennen (Schaapveld et al. 2015). In retrospektiven bzw. in Kohortenanalysen konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei Frauen bis zu einem Alter von 29 Jahren zum Zeitpunkt der Therapie des Hodgkin Lymphoms ein gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko der Entwicklung eines sekundären Mamma-Karzinoms vorliegt und, dass das Risiko mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt der Hodgkin-Lymphom-Diagnose abnimmt (Veit-Rubin et al. 2012). Daher sollten insbesondere junge Patientinnen über das Risiko eines sekundären Mamma-Karzinoms bei Lokalisation des Bestrahlungsfeldes im Bereich der Mammæ/Mamma aufgeklärt und die Option einer PET/CT-basierten Entscheidung zur Strahlentherapie diskutiert werden. Sollte aufgrund des Vorliegens einer positiven PET/CT oder unabhängig vom PET/CT-Befund die Entscheidung zur konsolidierenden Strahlentherapie gefällt werden, sollten- wie in Abschnitt 11.2 beschrieben- frühzeitig intensiviertere Vorsorgeunters-

chungen erfolgen. In der großen Kohortenanalyse von Veit-Rubin wurde nämlich gezeigt, dass bis zu 30 Jahre nach Therapie des Hodgkin-Lymphoms von einer steigenden Inzidenz des sekundären Mamma-Karzinoms auszugehen ist. Allerdings muss bei der Interpretation dieser historischen Daten stets berücksichtigt werden, dass sowohl das Radiotherapievolumen (heute IS-RT), die Radiotherapietechnik (heute 3DCRT oder IMRT) als auch die zu applizierende Radiotherapiedosis (heute 20 Gy) in den vergangenen 10 Jahren einen enormen Wandel erfahren haben und die applizierte Dosis im Bereich der weiblichen Brust im Rahmen der Bestrahlungsplanung dokumentiert werden sollte. Bei den meisten Patientinnen wurde das Mamma-Karzinom in einem sehr frühen, lokal begrenzten und damit kurativ behandelbarem Stadium diagnostiziert (Veit-Rubin et al. 2012); diese Beobachtung unterstützt die Relevanz eines intensivierten Vorsorgeprogramms für dieses Patientenkollektiv.

Empfehlungen zur Nachsorge nach Abschluss der Chemo- und Strahlentherapie

Nach Bestrahlung erfolgt ein Restaging des Patienten, um das Therapieansprechen zu evaluieren. Obligatorische Untersuchungen des Restagings nach Bestrahlung enthalten:

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung des Patienten
- Labordiagnostik, wie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Differentialblutbild, Klinische Chemie (Gamma-GT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure), Alkalische Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH)
- Sonographie des Abdomens
- CT aller ursprünglich befallenen Regionen (zu CT im Follow-up, siehe Kapitel [11.1](#) zur Nachsorge des Patienten)

Gegebenenfalls sind zusätzliche Untersuchungen (PET/CT; Kernspintomographie, Szintigraphie, Knochenmarkpunktion; Röntgenuntersuchung etc.) je nach ursprünglichem Befall und klinischer Notwendigkeit möglich.

Aktuelle Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe sind unter dem Link: <http://www.ghsg.org/> einsehbar.

6. Therapie des intermediären Stadiums

Autoren der Hintergrundtexte: Paul Bröckelmann, Hans Theodor Eich, Heinz Schmidberger, Andreas Engert

6.1.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Allen Patienten <i>soll</i> eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden, sofern keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme unmöglich machen.	
	Starker Konsens	

Patienten mit Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms (HL) in intermediären (mittleren) Stadien werden in der Regel mit einer Kombination aus 4 Zyklen Polychemotherapie (Empfehlung 6.6.2.) und abhängig vom Ansprechen sowie Intensität der Systemtherapie ggf. mit einer anschließenden lokalisierten Strahlentherapie (Radiotherapie, RT) behandelt (Empfehlung 6.6.5.). Bei Patienten, die nach einer intensivierten Chemotherapie mit 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} + 2 Zyklen ABVD („2+2“) eine komplette metabolische Remission in der PET/CT erreichen, kann basierend auf den Ergebnissen der HD17 Studie auf eine konsolidierende RT verzichtet werden (Empfehlung 6.6.6.) (Borchmann 2020). Patienten sollen möglichst immer im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden, um weiteren Therapiefortschritt zu ermöglichen (Empfehlung 6.1.). Aktuelle Studien der GHSG sind unter <http://www.ghsg.org/> einsehbar. Weitere Infos und Details zu Diagnostik, Staging und Risikogruppeneinteilung: Kapitel [3](#).

6.1. Zahl und Art der Chemotherapie Zyklen

6.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms im intermediären Stadium sollen mit insgesamt 4 Zyklen Polychemotherapie behandelt werden.	
GRADE	(Eich et al. 2010; von Tresckow et al. 2012a; Sasse et al. 2017a; Borchmann 2020)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊖ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊖ low	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

6.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten ≤60 Jahre mit Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms im intermediären Stadium sollen mit einer Chemotherapie bestehend aus 2 Zyklen BEACOPP _{eskaliert} gefolgt von 2 Zyklen ABVD („2+2“) behandelt werden.	
GRADE	(von Tresckow et al. 2012a; Skoetz et al. 2017; Borchmann 2020)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊖ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊖ low	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

6.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad B	Bei Kontraindikation oder Ablehnung von BEACOPP _{eskaliert} sollte eine Chemotherapie bestehend aus 4 Zyklen ABVD (bzw. 2 Zyklen ABVD + 2 Zyklen AVD bei Patienten >60 Jahren) als nächstbeste Option gewählt werden.	
GRADE	(Eich et al. 2010; Sasse et al. 2017a)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊖ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊖ low	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 6.2.

Um die Tumorkontrolle für Patienten in intermediären Stadien zu verbessern, wurde in der GHSG HD11-Studie die Standardtherapie von 4 Zyklen ABVD mit 4 Zyklen des intensiveren BEACOPP_{basis} in der Basisdosierung verglichen. In der End- und Langzeitauswertung der HD11-Studie zeigte sich, dass BEACOPP_{basis} hinsichtlich der Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens (OS) nicht effektiver als ABVD ist, wenn im Anschluss eine 30Gy IF-RT appliziert wird (Sasse et al. 2017a; Eich et al. 2010; von Tresckow et al. 2012a). In der H9U-Studie der EORTC-GELA erhielten Patienten 4 oder 6 Zyklen ABVD oder 4 Zyklen BEACOPP_{basis} jeweils gefolgt von einer 30 Gy IF-RT. Nach 4 Jahren zeigte sich kein Unterschied bezüglich des ereignisfreien Überlebens (EFS) oder OS (Ferme et al. 2005). Diese Daten zeigen, dass in Kombination mit einer konsolidierenden RT weder die Erhöhung der Zykluszahl, noch die Einführung von BEACOPP_{basis} in intermediären Stadien die erwünschte höhere Wirksamkeit im Vergleich zu ABVD erbringt. Im Gegenteil zeigte eine randomisierte französische Studie vergleichbares EFS und OS mit konsolidierender RT bei Erreichen einer kompletten Remission (CR) nach 3 oder 4 Zyklen ABVD. Hier wurde nach 4 Zyklen ABVD lediglich ein nicht-signifikanter Trend zu einer höheren CR-Rate beobachtet, sodass eine Erhöhung der Zykluszahl des weniger intensiven ABVD keinen relevanten Zusatznutzen zu bringen scheint (Arakelyan et al. 2013). Durch eine Intensivierung der Therapie mit 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} gefolgt von 2 Zyklen ABVD („2+2“) wurde im Vergleich zu 4x ABVD ein besseres PFS beobachtet (vgl. Empfehlung 6.3) (Borchmann 2020).

Zu Empfehlung 6.3.

In Anlehnung an die Behandlungserfolge bei fortgeschrittenen Stadien (Diehl et al. 2003; Engert et al. 2009; Federico et al. 2009) wurde die Systemtherapie in der nachfolgenden HD14-Studie der GHSG mittels BEACOPP in eskalierter Dosis weiter intensiviert: 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} gefolgt von 2 Zyklen ABVD („2+2“) wurden mit 4 Zyklen ABVD sowie jeweils 30 Gy IF-RT verglichen. In der Endauswertung der Studie besteht eine statistisch signifikante Überlegenheit des experimentellen Armes („2+2“) gegenüber dem bisherigen Standard (4x ABVD) mit einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 95,3% gegenüber 89,3%. Die moderat erhöhte Akuttoxizität von „2+2“ hatte keine erhöhte Mortalität zur Folge. Auch war die Fertilität nach „2+2“ gegenüber 4x ABVD nicht reduziert und die Rate an sekundären hämatologischen Neoplasien auch bei längerer Nachbeobachtungszeit nicht erhöht (Gillissen et al. 2019). Trotz des klaren Vorteils im PFS zeigte sich in der HD14-Studie allerdings auch in der Folgeauswertung bei anhaltendem PFS Vorteil kein OS Vorteil beobachtet. In einer Netzwerk Meta-Analyse von vier randomisierten Studien, die allerdings auch Patienten mit fortgeschrittenen Stadien beinhalteten, zeigte sich ein signifikanter PFS und OS Vorteil für BEACOPP_{eskaliert} gegenüber ABVD (Skoetz et al. 2017). Aus diesem Grund war „2+2“ gefolgt von 30 Gy IF-RT seit 2010 Standard der GHSG für Patienten ≤60 Jahren in intermediären Stadien (von Tresckow et al. 2012a) und wurde für die nachfolgende GHSG HD17-Studie als Systemtherapie übernommen. Die Möglichkeit bei PET-negativer Remission nach „2+2“ auf eine konsolidierende RT zu verzichten, stellt einen weiteren Vorteil dieser intensivierten Therapie gegenüber einer Behandlung mit 4x ABVD dar (Borchmann 2020; Andre et al. 2017c).

Im Gegensatz zur erfolgreichen Therapieintensivierung mit BEACOPP_{eskaliert} konnte in der Subgruppenanalyse einer randomisierten amerikanischen Studie kürzlich für Patienten im Stadium I/II mit großem Mediastinaltumor kein Vorteil einer Chemotherapie mit Stanford V gegenüber ABVD gezeigt werden (Advani et al. 2015). In ausländischen Studiengruppen und Zentren wird zum Teil auch aufgrund von Praktikabilität, Historie

oder Ideologie weiterhin auch bei jüngeren Patienten ausschließlich ABVD in der Primärtherapie intermediärer Stadien appliziert. Abweichungen von diesen etablierten Therapieschemata sind ggf. aufgrund spezieller Situationen notwendig (z.B. anthrazyklinfreie Therapie bei ausgeprägter Kardiomyopathie).

Die obere Altersgrenze zur sicheren Anwendung von „2+2“ wurde aufgrund der höheren Toxizität des BEACOPP Schemas bei 60 Jahren festgelegt. Bei älteren mit BEACOPP behandelten Patienten zeigte sich sowohl in der HD9 Elderly-Studie als auch in retrospektiven Auswertungen der GHSG eine signifikant erhöhte Mortalität (Ballova et al. 2005; Wongso et al. 2013b).

Zu Empfehlung 6.4.

Für ältere Patienten >60 Jahre in intermediären Stadien gibt es aktuell keinen gut etablierten oder weithin akzeptierten Therapiestandard. Die Chemotherapieauswahl und -dosis sollte sich individuell nach dem Gesundheitsstatus und Therapieziel richten und die Behandlung möglichst im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Auf Grund deutlich erhöhter pulmonaler Toxizität bei Applikation von >2 Zyklen ABVD sollte bei >60-jährigen Patienten ab dem 3. Zyklus eine Therapiefortsetzung mit AVD erfolgen (Boll et al. 2016). Nach z.B. aufgrund eines HL-bedingt reduzierten Allgemeinzustands oder grenzwertigen Alters bevorzugter Therapieeinleitung mit 2 Zyklen ABVD, kann analog der H10U Studie (Andre et al. 2017c) eine PET/CT durchgeführt werden. Bei PET-positiven Patienten, die zu diesem Zeitpunkt z.B. aufgrund eines zwischenzeitlich gebesserten Allgemeinzustand doch für eine intensiviertere Behandlung in Frage kommen, kann die Therapie analog der H10U Studie mit 2 Zyklen BEACOPP_{eskalierter} und einer 30Gy IN-RT fortgeführt werden. Diese Strategie verbessert gegen über einer Therapiefortführung mit ABVD + IN-RT signifikant das PFS (5-Jahres PFS 90.6% vs. 77.4%).

6.2. Ergänzende Strahlentherapie

6.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Nach einer Chemotherapie mit 2 Zyklen BEACOPP ^{eskaliert} gefolgt von 2 Zyklen ABVD („2+2“) soll eine PET/CT zur Entscheidung über einer konsolidierenden RT durchgeführt werden.	
GRADE	(Andre et al. 2017c; Borchmann 2020)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊖ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊖ low	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

6.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad B	Bei PET-negativer kompletter Remission (Deauville-Score ≤ 3) nach einer Chemotherapie mit „2+2“ sollte keine konsolidierende RT durchgeführt werden.	
GRADE	(Borchmann 2020)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊖ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

6.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad A	Bei PET-positiver Remission (Deauville-Score ≥ 4) nach einer Chemotherapie mit „2+2“ soll eine konsolidierende RT durchgeführt werden.	
GRADE	(Borchmann 2020)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊖ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

6.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Nach einer Chemotherapie mit 4 Zyklen ABVD soll eine konsolidierende RT mit einer Dosis von 30 Gy unabhängig vom PET-Status durchgeführt werden.	
GRADE	(Eich et al. 2010; Sasse et al. 2017a; Andre et al. 2017c)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊖ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊖ low	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

6.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Eine konsolidierende Bestrahlung soll bevorzugt in „involved-site“ (IS-) gegenüber „involved-field“ (IF-) Technik durchgeführt werden.	
	(Specht et al. 2014)	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 6.5. bis 6.7.

Bislang gibt es keine überzeugenden Daten auf deren Basis generell empfohlen werden kann, gänzlich auf eine RT in intermediären Stadien zu verzichten. Einzelne klinische Studien, die sich für eine alleinige Chemotherapie in frühen oder intermediären Stadien aussprechen, sind als z.B. monozentrische nicht randomisierte Beobachtungen qualitativ unzureichend (Canellos et al. 2010). Eine Meta-Analyse zeigte eine Überlegenheit sowohl in der Tumorkontrolle als auch im Gesamtüberleben für die Kombination aus Chemotherapie und RT gegenüber alleiniger Chemotherapie. Hier gingen 5 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 1245 Patienten ein, die jeweils eine Chemotherapie mit oder ohne ergänzende IF-RT verglichen (Herbst et al. 2011). Eine weitere Studie, die in den lokalisierten Stadien I/II mit Risikofaktoren („early-stage unfavorable“) 2 Zyklen ABVD plus eine ausgedehnte „subtotal nodal“ RT mit 4-6 Zyklen ABVD ohne RT verglich, zeigte initial trotz der geringeren Chemotherapie ein besseres EFS für die kombinierte Modalität (Meyer et al. 2005). Nach 12 Jahren zeigte sich im Gegensatz dazu ein schlechteres OS mit Chemo- und RT. Aufgrund heutzutage deutlich kleinerer RT-Felder und weniger Chemotherapie-Zyklen sowie Hodgkin- bzw. therapiefernen Todesursachen im RT-Arm (Meyer et al. 2011), ist dieses Konzept nicht mehr mit heutigen Therapieansätzen vergleichbar und daher als obsolet anzusehen. Eine gemeinsame Auswertung von mit ABVD behandelten deutschen und kanadischen Patienten mit lokalisiertem Befall zeigte eine bessere Tumorkontrolle bei vergleichbarem Gesamtüberleben für die Kombinationstherapie inkl. RT gegenüber einer Behandlung ohne RT (Hay, Klimm, Chen, Goergen, Shepherd, Fuchs, Gospodarowicz, Borchmann, Connors, Markova, Crump, Lohri, Winter, Dörken, et al. 2013). Eine Meta-Analyse von

5 Studien mit 1245 Patienten mit lokalisiertem Befall zeigte ebenfalls einen EFS sowie OS Vorteil für Patienten, die mit Chemo- und RT behandelt wurden (Blank et al. 2017).

In der kürzlich (in Abstractform) publizierten GHSG HD17 Studie (Borchmann 2020) erhielten insgesamt 1100 Patienten randomisiert entweder eine Standardtherapie mit „2+2“ + 30Gy IF-RT oder eine experimentelle Behandlung mit Verzicht auf die konsolidierende RT bei Erreichen einer PET/CT-negativen Remission (Deauville-Score (DS) <3) und Durchführung einer 30 Gy IN-RT bei PET/CT-positiver Remission (DS ≥3). Das 5-Jahres PFS war mit 97.3% vs. 95.1% in beiden Armen exzellent und Nichtunterlegenheit der experimentellen PET/CT-basierten Strategie konnte gezeigt werden (5-Jahres PFS Unterschied -2.2%, 95%CI: -5.3% - 0.9%; Nichtunterlegenheitsmargin: 8%). In einer Sensitivitätsanalyse wurde für Patienten mit DS 3 ein vergleichbares PFS zu Patienten mit DS 1-2 gegenüber Patienten mit DS 4 gezeigt (5-Jahres PFS DS 1-3 98.1% vs. 81.6%), sodass der Verzicht auf eine konsolidierende RT auch bei Patienten mit DS 3 nach Ende der Therapie vertretbar erscheint. Diese PET/CT-adaptierte Behandlungsstrategie ermöglicht bei gleichbleibendem Therapieerfolg hinsichtlich des 5-Jahres PFS und OS eine relevante Reduktion therapie-assoziiierter Spätfolgen durch eine konsolidierende RT. Nach Abschluss einer intensivierten Systemtherapie mit „2+2“ empfiehlt die GHSG daher basierend auf den HD17 Ergebnissen eine PET/CT zur Entscheidung über die Indikation zur konsolidierenden RT. Bei Patienten mit PET/CT-negativer Remission (DS ≤3) sollte auf eine Bestrahlung verzichtet werden, bei Patienten mit PET/CT-positiver Remission (DS 4) soll eine konsolidierende 30Gy IS-RT durchgeführt werden. Bei mit 4 Zyklen A(B)Vd behandelten Patienten empfiehlt die GHSG eine konsolidierende 30Gy IS-RT unabhängig vom PET/CT-Remissionsstatus.

Zu Empfehlung 6.8.

Eine unauffällige PET/CT geht nicht nur während der Therapie, sondern auch nach Abschluss einer Systemtherapie mit ABVD (Sher et al. 2009) oder BEACOPP^{eskalierter} (Kobe et al. 2008; Engert, Haverkamp, Kobe, Markova, Renner, Ho, Zijlstra, Kral, et al. 2012) mit einem hohen negativ prädiktiven Wert einher. Ein individualisierter Therapieansatz, mit Verzicht auf RT bei im Anschluss an die Chemotherapie PET/CT-negativen Patienten, wurde daher in verschiedenen Studien untersucht. Bislang publizierte Daten einzelner Studien - inkl. der Endauswertung der EORTC H10 Studie in frühen und mittleren Stadien (Andre et al. 2017c) - zeigen übereinstimmend eine bessere Tumorkontrolle für die Durchführung einer RT bei Patienten mit PET/CT-negativer kompletter Remission nach ABVD, ohne jedoch einen Unterschied im OS zu berichten (Raemaekers et al. 2014; Radford et al. 2015a). In der EORTC H10U Studie war das 5-Jahres PFS bei nach 2 Zyklen ABVD PET/CT-negativen Patienten, die keine 30Gy IF-RT sondern 2 weitere Zyklen ABVD erhielten, mit 89.6% vs. 92.1% schlechter, als bei Patienten mit konsolidierender RT. Zusammenfassend kommen auch aktuelle systematische Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass für nach ABVD-basierter Therapie PET/CT-negative Patienten bei Verzicht auf eine RT eine schlechtere Tumorkontrolle in Kauf genommen werden muss (Sickinger et al. 2015a). Zwei weitere stadienübergreifende Übersichtsarbeiten zeigen ebenfalls, dass ein PET/CT-negativer Tumorstatus nach Abschluss der Therapie bei ca. 6,8 - 7,5% der Patienten mit Tumorereignissen einhergeht und daher nicht zwingend mit vollständiger Heilung gleichzusetzen ist (Adams, Nievelstein, and Kwee 2015d, 2015a).

Für HL-Patienten in mittleren Stadien sind 30 Gy die Standarddosis bei einer konsolidierenden RT. Die Frage der optimalen RT-Dosis war zunächst nur retrospektiv untersucht worden, bis Anfang des Jahrtausends in den deutschen Hodgkin-Kinderstudien die Gesamtpreferenzdosis nach initialer Chemotherapie auf 20-25 Gy abgesenkt wurde, ohne,

dass sich die Therapieergebnisse hierdurch verschlechterten (Schellong et al. 1999). In der GHSG HD11-Studie wurde bei erwachsenen Patienten prospektiv geprüft, ob eine reduzierte IF-RT-Dosis von 20 Gy genauso effektiv wie der Standard von 30 Gy bei möglicherweise geringerer Toxizität ist. Hierbei zeigte sich in der Erst- und der Langzeitauswertung, dass eine Reduktion auf 20 Gy allenfalls bei zuvor intensivierter Chemotherapie mit 4 Zyklen BEACOPP_{basis}, nicht aber nach 4 Zyklen ABVD möglich ist (Engert, Eichenauer, and Dreyling 2010c; Sasse et al. 2017a; Eich et al. 2010). Das in den GHSG HD14- und HD17-Studien verwendete „2+2“ Schema ist bei Berechnung der effektiven Dosis (Hasenclever et al. 2001) nicht weniger intensiv als 4 Zyklen BEACOPP_{basis}, sodass hiernach theoretisch 20 Gy RT ausreichen könnten. Da die Reduktion auf 20 Gy allerdings in dieser Kombination nicht geprüft ist, wird eine Reduktion der RT-Dosis in dieser Leitlinie und außerhalb von Studien bisher nicht empfohlen.

Auch wenn eine PET/CT-adaptierte Strategie nach ABVD-basierter Erstlinientherapie bisher nicht etabliert ist, kann in individuellen Situationen in Abwägung von Nutzen und Risiken der Verzicht auf eine konsolidierende RT bei PET/CT-negativer Remission diskutiert werden. Darüber hinaus kann es spezielle Gründe geben, die PET/CT auch außerhalb von Studien als Hilfestellung zur weiteren Therapieentscheidung einzusetzen (z.B. Re-Evaluation von Grenzbefunden in der Bildgebung bei der initialen Stadien- bzw. Risikoeinteilung, Besonderheiten des Patienten/Krankheitsverlaufs/Toxizitätsprofils, frühzeitige Erkennung eines Progresses). Vor- und Nachteile einer individualisierten Therapiestrategie mittels PET/CT sollten frühzeitig mit dem Patienten besprochen und ein gemeinsames Behandlungskonzept festgelegt werden.

Zu Empfehlung 6.9.

In der Behandlung des HL im intermediären Stadium wurde die EF-RT in den letzten 15 Jahren weltweit von den repräsentativen Studiengruppen nach effektiver Chemotherapie zunächst zu Gunsten der IF-RT verlassen. Die GHSG stützt sich hierbei insbesondere auf die Ergebnisse der oben beschriebenen HD8-Studie: In der Erst- sowie Folgeauswertung dieser Studie mit 1064 auswertbaren Patienten konnten mit einer initialen medianen Beobachtungszeit von 54 Monaten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rate an kompletten Remissionen (EF-Arm: 98,5% vs. IF-Arm: 97,2%), FFTF (85,8% vs. 84,2%) oder OS (90,8% vs. 92,4%) gezeigt werden (Engert et al. 2003; Sasse et al. 2017a). Die IF-RT wurde in der Folge in weiteren Studien (Engert et al. 2010b; Adams, Nievelstein, and Kwee 2015c; Sasse et al. 2017a; Engert, Eichenauer, and Dreyling 2010c; Behringer, Goergen, Hitz, Zijlstra, Greil, Markova, Sasse, Fuchs, Topp, Soekler, Mathas, Meissner, Wilhelm, Koch, Lindemann, Schalk, Semrau, Kriz, Vieler, Bentz, Lange, Mahlberg, Hassler, Vogelhuber, Hahn, Mezger, Krause, Skoetz, Boll, et al. 2015; von Tresckow et al. 2012a) erfolgreich eingesetzt.

Das erfolgreiche Zielvolumenkonzept der IF-RT wurde kürzlich von den führenden Studiengruppen sowohl in der klinischen Praxis als auch in Studien durch das kleinvolumigere Zielvolumen der s.g. „involved-site“ (IS)-RT ersetzt. Dieses Konzept wurde bereits in sehr ähnlicher Form durch die EORTC in den Studien H9 und H10 als „involved-node“ (IN)-RT (Girinsky et al. 2006) sowie dem experimentellen Arm der GHSG HD17-Studie eingesetzt (Borchmann 2020). Da allerdings die IN-RT eine optimale initiale Bildgebung mittels PET/CT in Bestrahlungsposition erfordert, kann sie als besonders präzise Form der IS-RT gewertet werden (Specht et al. 2014). Zur vereinfachten Umsetzbarkeit im klinischen Alltag hat die *International Lymphoma Radiation Oncology Group* (Specht et al.) eine Definition der IS-RT veröffentlicht (Specht et al. 2014): Das klinische Zielvolumen (clinical target volume = CTV) basiert hierbei auf dem Lymphomvolumen vor Beginn der Chemotherapie (gross tumor volume = GTV) unter Berücksichtigung des Ansprechens

nach der Chemotherapie plus einem geeigneten medizinisch begründeten Sicherheitsraum. Die Definition der (IS)-RT wurde seitens der ILROG ganz aktuell nochmals verfeinert (Wirth et al. 2020).

Zu Details hinsichtlich der RT Durchführung und Technik siehe auch Kapitel [5](#) Therapie des frühen Stadiums Empfehlungen [5.9.-5.11.](#)

7. Therapie des fortgeschrittenen Stadiums

Autoren der Hintergrundtexte: **Stefanie Kreissl**, Jan Kriz, Ralph Naumann, Heinz Schmidberger, Nicole Skoetz, Peter Borchmann

7.1.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Allen Patienten <i>soll</i> eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden, sofern keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme unmöglich machen.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 7.1.

Die Behandlung des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms besteht im Allgemeinen in einer Polychemotherapie mit gegebenenfalls anschließender Strahlentherapie. Genaueres zu Staging und Diagnostik siehe Kapitel [3](#).

Aktuelle Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe sind unter dem Link: <http://www.ghsg.org/> einsehbar.

7.1. Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen

7.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Erwachsene Patienten bis zu 60 Jahren mit fortgeschrittenem HL <i>sollen</i> mit BEACOPP _{eskaliert} behandelt werden.	
GRADE	(Borchmann et al. 2018; Engert et al. 2017; Engert, Haverkamp, Kobe, Markova, Renner, Ho, Zijlstra, Král, et al. 2012; Skoetz et al. 2013; Skoetz et al. 2017; von Tresckow et al. 2018)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊖ moderate	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊖⊖ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊖⊖ low	Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
Nicht berichtet	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

7.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Die Anzahl der Zyklen richtet sich nach dem Ergebnis des Interim-Stagings mittels PET/CT nach 2 Zyklen. PET/CT-negative Patienten sollen 2 weitere Zyklen BEACOPP _{eskaliert} , PET/CT-positive Patienten sollen , wie bisher, 4 weitere Zyklen erhalten.	
GRADE	(Borchmann et al. 2018)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊖ moderate	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊖ moderate	Langzeitnebenwirkungen (Tod durch Sekundärneoplasien)	
Nicht berichtet	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

Weltweit werden verschiedene Schemata zur Chemotherapie des fortgeschrittenen HL eingesetzt. Als internationaler Standard gelten sechs bis acht Zyklen ABVD gefolgt von einer konsolidierenden Strahlentherapie auf initiale Bulk- oder Resttumoren über 1,5 cm im Durchmesser. Seit der GHSG HD15 Publikation definierte die Deutsche Hodgkin Studiengruppe „sechs Zyklen BEACOPP_{eskaliert} gefolgt von Strahlentherapie nur für Patienten mit PET/CT-positiven Resttumoren über 2,5 cm“ als neuen Standard in der Therapie des fortgeschrittenen HL (Engert, Haverkamp, Kobe, Markova, Renner, Ho, Zijlstra, Král, et al. 2012). Mit diesem Therapieansatz lag das Gesamtüberleben bei 95% nach fünf Jahren, was zuvor in keiner anderen Studie weltweit beschrieben werden konnte. Darüber hinaus war der negative prädiktive Wert der PET/CT-Untersuchung mit 94,6% hoch und bestätigte die Sicherheit dieser Methode zur Therapiestratifizierung bei Patienten mit PET/CT-negativen Tumorresten nach Chemotherapie. Ein Update der HD15 Auswertung mit einem Follow-Up von 102 Monaten bekräftigte den Benefit einer Reduktion auf 6 Zyklen sowohl hinsichtlich des Langzeitüberlebens als auch hinsichtlich der Langzeit-Toxizität (Engert et al. 2017). Basierend auf diesen Daten wurde BEACOPP_{eskaliert} mittlerweile auch von anderen europäischen Studiengruppen wie etwa der LYSA (Lymphoma Study Association) und der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) als Standardtherapie für das fortgeschrittene HL übernommen.

Der Stellenwert der PET/CT als Methode zur Therapiestratifizierung im Sinne einer „Dosis-Eskalation“ wurde in einer englischen randomisierten Phase III Studie (RATHL-Studie) an Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom (IIB-IV, IIA + Risikofaktoren) geprüft (Johnson et al. 2016). Alle Patienten erhielten initial 2 Zyklen ABVD und wurden im Falle eines positiven PET/CT-Ergebnisses nach 2 Zyklen mit entweder 6 Zyklen BEACOPP14 oder 4 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} weiterbehandelt. Patienten mit einem negativen PET/CT-Befund wurden zwischen weiteren 4 Zyklen ABVD vs. 4 Zyklen AVD randomisiert. Für keinen der 4 Therapiearme gab es eine Kontrollgruppe. PET/CT-Positivität war definiert als „über Leberniveau“ (Deauville 4). Patienten im Stadium IIA + Risikofaktoren entsprechen nach der Definition der GHSG dem mittleren Stadium. Das 3-Jahres PFS der PET/CT-positiven Patienten im Stadium III+IV lag bei 63,9% (52,9–72,9), bei den PET/CT-negativen Patienten 82,1% (76,5–86,5) für ABVD bzw. 82,1% (76,3–86,4) für AVD. In der Gesamtkohorte der Patienten im Stadium III und IV ≤ 60 Jahren lag das 3 Jahres PFS in dieser Studie bei 79,8% (95% CI, 76,3–82,9) und ist somit bereits ca. 10% schlechter als nach 5 Jahren mit BEACOPP als initialer Therapie (Engert, Haverkamp,

Kobe, Markova, Renner, Ho, Zijlstra, Král, et al. 2012). Angesichts dieser Ergebnisse wird der Ansatz der PET/CT-adaptierten Dosisescalation von der Deutschen Hodgkin Studien Gruppe für Patienten im fortgeschrittenen Stadium nicht empfohlen.

BEACOPP_{eskaliert} wird aktuell in großen Teilen Europas, nicht jedoch in den USA oder im Vereinigten Königreich eingesetzt. Im Zentrum der wissenschaftlichen Debatte steht die höhere Rate der therapieassoziierten Akut- und Langzeitnebenwirkungen unter BEACOPP_{eskaliert}. Der besseren Verträglichkeit und einfacheren Durchführbarkeit von ABVD steht jedoch eine deutlich höhere Rezidivrate gegenüber (Gordon et al. 2013; Hoskin et al. 2009; Viviani et al. 2011). Bis dato wurden vier prospektive Studien veröffentlicht, in den ABVD und BEACOPP randomisiert verglichen wurden. Es folgt eine Gegenüberstellung der beiden Therapieschemata anhand der aktuellen publizierten Daten.

Zur Beurteilung des Therapieansprechens hat sich die Verwendung des „Deauville Scores“ durchgesetzt (Meignan et al. 2009). Die Beurteilung erfolgt durch den visuellen Vergleich der Nuklidbelegung des Restgewebes mit den Hintergrundregionen wie Mediastinum oder Leber. Da in HD18 nur solche Patienten mit einer Nuklidbelegung oberhalb des Leberniveaus ein schlechteres Überleben zeigten (Kobe et al. 2018), wird dieser visuelle Grenzwert zur Definition einer positiven PET im Therapieansprechen fortgeschrittener Stadien genutzt. Das bedeutet, dass PET-Untersuchungen mit einem Deauville Score ≥ 4 als PET-positiv einzuordnen sind.

7.1.1. Therapieoutcome

Die Studie, die ABVD als Standard empfohlen hat (Viviani et al. 2011), zeigte nach 60 Monaten medianer Nachbeobachtung ein Gesamtüberleben von 84%. In dieser randomisierten, italienischen Studie an 331 Patienten im fortgeschrittenen Stadium wurden 6-8 Zyklen ABVD mit 8 Zyklen BEACOPP (4x BEACOPP_{eskaliert} + 4x BEACOPP_{basis}) verglichen. Primärer Endpunkt der Studie war die Freedom from First Progression (FFP)-Rate, als sekundärer Endpunkt sollte das Gesamtüberleben beobachtet werden. Das FFP 7 Jahre nach Therapie war unter BEACOPP mit 12% Unterschied signifikant besser als unter ABVD (85% unter BEACOPP und 73% unter ABVD, $p=0,004$). Gleichzeitig zeigte sich in dieser Studie ein Vorteil im Gesamtüberleben bei einem mittleren Follow-up von 61 Monaten, der mit 5% jedoch nicht statistisch signifikant war (89% unter BEACOPP und 84% unter ABVD, $p = 0,39$). Die Autoren sprachen sich aufgrund der niedrigeren Toxizitätsrate und dem nicht signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben für das ABVD-Schema als Therapiestandard für das fortgeschrittene HL aus. Aus der fehlenden Signifikanz des Unterschieds im Gesamtüberleben kann jedoch nicht auf Gleichheit der beiden Therapieschemata geschlossen werden. Zudem war die Studie nicht dafür geplant, Unterschiede im Gesamtüberleben zu zeigen, weshalb die Patientenfallzahl zu gering war, um wahre Unterschiede im Gesamtüberleben ausreichend genau bestimmen zu können. Im indirekten Vergleich lag das Gesamtüberleben mit ABVD 11% unter dem Überleben in der HD15-Studie mit 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} (Engert, Haverkamp, Kobe, Markova, Renner, Ho, Zijlstra, Král, et al. 2012).

Die 2012 veröffentlichte EORTC Studie (auch eingeschlossen in (Skoetz et al. 2017) ist die bislang größte von vier Studien, die diese beiden Chemotherapie-Schemata bei Hochrisiko-Patienten (definiert durch einen International Prognostic Score (IPS) ≥ 3) im Stadium III und IV direkt verglich (Carde et al. 2016). Die Randomisierung erfolgte zwischen 8 Zyklen ABVD und 4 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} + 4 Zyklen BEACOPP_{basis}. Es zeigte sich ein Unterschied im progressionsfreien Überleben (PFS) von 15% nach nur 4 Jahren (84% für BEACOPP_{eskaliert} vs. 69,4% für ABVD). Das Gesamtüberleben nach 4 Jahren war

unter BEACOPP mit 90,3% ebenfalls deutlich besser als unter ABVD (86,7%), jedoch aufgrund der kurzen Beobachtungszeit noch nicht statistisch signifikant. Im ABVD Arm starben insgesamt 33 Patienten (BEACOPP n=23), wobei die Hauptursache das Hodgkin Lymphom selber war. Dies betraf 5,5% im ABVD Arm und 2,6% im BEACOPP Arm. Die Rate an Sekundärneoplasien lag nach vier Jahren bei 3,4% für ABVD und 4,7% für BEACOPP und war somit nicht unterschiedlich ($p=0,584$). Die Autoren schlussfolgerten, dass der primäre Endpunkt zwischen den Schemata vergleichbar war, wohingegen deutlich mehr Progression und Rezidive unter ABVD beobachtet wurden.

Zu Empfehlung 7.2.

Eine weitere Phase III-Studie prüfte diese beiden Therapieansätze an Niedrig-Risiko-Patienten ($IPS < 3$) mit fortgeschrittenem HL (Mounier et al. 2013). Eingeschlossen wurden Patienten < 60 Jahre im Stadium III oder IV nach Ann Arbor mit einem International Prognostic Index IPI von 0–2. 150 Patienten konnten randomisiert werden, 80 für den ABVD und 70 für den BEACOPP Arm. Die CR Rate lag bei 85% für ABVD und 90% für BEACOPP. Rezidive waren nach ABVD signifikant häufiger (14 versus 3). Nach einem medianen Follow-up von 5,5 Jahren waren insgesamt acht Patienten gestorben: sieben nach ABVD und einer nach BEACOPP. Nach 5 Jahren zeigte sich in dieser Studie ebenfalls eine signifikante Überlegenheit im Sinne des PFS von 18% unter BEACOPP (75% ABVD vs. 93% BEACOPP; $HR=0,3$. $p=0,007$). Das Gesamtüberleben war mit 99% unter BEACOPP höher als unter ABVD (92%; $HR=0,18$. $p=0,06$).

Der Benefit von BEACOPP ist demnach für alle Patienten im fortgeschrittenen Stadium unabhängig von dem IPS-Score gleich signifikant. Vor allem aber ist der Unterschied klinisch relevant und für den einzelnen Patienten bedeutsam. Der Unterschied wurde in vier von vier Studien in gleichem Ausmaß gefunden, sodass eine Gleichwertigkeit von ABVD hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter wissenschaftlichen Kriterien ausgeschlossen werden kann (siehe [Tabelle 8](#)). Eine gepoolte Analyse des Gesamtüberlebens in diesen 4 Studien bestätigte einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben mit zunehmender Nachbeobachtungszeit (Andre et al. 2016).

Tabelle 8: PFS und OS von ABVD und BEACOPP-Varianten im direkten Vergleich in vier Studien

Studie	Gruppe	N	5-Jahres PFS	Unterschied BEACOPP begünstigend (%)	p	5-Jahres OS	Unterschied BEACOPP begünstigend (%)
HD 2000	ABVD	99	68	13	0,038	84	8
	BEACOPP (4 esc + 2std)	98	81			92	
IIL †	ABVD	168	73	12	0,004	84	5
	BEACOPP (4 esc + 4 std)	163	85			89	
IG 20012 IPS 3-7 ‡	ABVD	275	69	15	0,0003	86,7	4
	BEACOPP (4 esc + 4 std)	274	84			90,3	
LYSA H34 IPS 0-2	ABVD	77	75	18	0,008	92	7
	BEACOPP (4 esc + 4 std)	68	93			99	
HD15	6 BEACOPPesc	711	91			95,3	

PFS: Progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; esc: eskaliert; std: Standard; † 7-Jahres PFS; ‡ 4-Jahres PFS;

Eine im Jahr 2013 von der GHSG in Kooperation mit der Cochrane Hematological Malignancies Group (CHMG) und der Universität Bern publizierte Netzwerkanalyse widmete sich ebenfalls der Frage nach der Wahl der initialen Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem HL. Insgesamt konnten 77 Publikationen identifiziert werden und 14 unterschiedliche Studien, die 11 unterschiedliche Regime in dieser Indikation getestet hatten. Mehr als 10.000 Patienten und 47.000 Patientenjahre im Follow-up mit 1.189 Ereignissen waren für die Auswertung verfügbar. Das mediane Follow-up Intervall betrug 5,9 Jahre (Skoetz et al. 2013).

Für ABVD wurde ein Gesamtüberleben von 88% nach fünf Jahren angenommen. Diese Annahme beruht auf einer Schätzung, die eine Verbesserung der Ergebnisse über die Zeit voraussetzt. Ein solcher Trend konnte in allen verfügbaren Studien von 1980–2010 beobachtet werden. Beim Vergleich der Überlebensraten zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil für sechs Zyklen BEACOPP_{eskaliert} oder acht Zyklen BEACOPP14. Selbst acht Zyklen BEACOPP_{eskaliert} waren signifikant besser als der Standardarm ABVD. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein BEACOPP-enthaltendes Schema das beste Schema bezüglich des Gesamtüberlebens ist, betrug 100%. In einer weiteren Analyse wurden digitalisierte Kaplan-Meier Analysen verwendet. Hierbei zeigte sich ein Gesamtüberlebensunterschied von 10% nach fünf Jahren zum Vorteil von BEACOPP_{eskaliert}. Der Unterschied im Gesamtüberleben ist jedoch nicht nur statistisch hochsignifikant. Die Hazards und somit die Überlebensunterschiede zeigten sich über die Zeit zunehmend, was einmal mehr die klinische Bedeutung einer initial maximal effektiven Lymphomkontrolle unterstreicht. Die Schwäche dieser Meta-Analyse liegt insbesondere in den unterschiedlichen Einschlusskriterien der verschiedenen Studien. So wurden in den ABVD-Studien überwiegend auch frühe Stadien eingeschlossen, was für die BEACOPP-enthaltenden Studien

nicht der Fall war. Insofern ist der berechnete und gefundene Effekt wahrscheinlich unterschätzt. Ebenfalls muss vor einer Verallgemeinerung dieser Ergebnisse gewarnt werden, da alle BEACOPP-enthaltenden Studien in Europa durchgeführt wurden.

In Ländern mit breiter medizinischer Versorgung und Infrastruktur bietet BEACOPP^{eskaliert} einen wesentlichen Überlebensvorteil, der in allen indirekten und direkten Vergleichen und schließlich auch in dieser Meta-Analyse mit höchster Evidenz bewiesen wurde. Ein entsprechendes Gesundheitssystem ist jedoch eine wesentliche Voraussetzung für eine sichere Durchführung der Therapie mit BEACOPP^{eskaliert}. In Deutschland, so zeigen es die Studien der GHSG, ist BEACOPP^{eskaliert} sicher im stationären und ambulanten Versorgungssektor durchführbar.

7.1.2. Therapie-assoziierte Mortalität (TRM) unter BEACOPP^{eskaliert}

In der Diskussion über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von BEACOPP^{eskaliert} kommt der therapieassoziierten Mortalität eine besondere Bedeutung zu. Eine retrospektive Analyse der GHSG von über 3400 Patienten im fortgeschrittenen Stadium, die in den Studien HD9, HD12 oder HD15 mit BEACOPP^{eskaliert} behandelt wurden, ergab eine TRM von insgesamt 1,9%. Häufigste Ursache therapieassoziierten Todesfälle waren Infektionen in Neutropenie. Etwa ein Drittel aller Todesfälle ereignete sich während des 1. Zyklus Chemotherapie, weshalb die GHSG seither die stationäre Verabreichung des 1. Zyklus BEACOPP^{eskaliert} empfiehlt. Ein Patientenalter ≥ 40 Jahre sowie ein schlechter Allgemeinzustand (Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status - ECOG) = 2 oder Karnofsky $< 80\%$ waren die Hauptrisikofaktoren in der multivariaten Analyse. Maßnahmen wie eine obligate Dexamethason-Vorphase Therapie für Patienten > 40 Jahre sowie eine obligate Antibiotika Prophylaxe für die Dauer der Aplasie im Rahmen der aktuellen GHSG Studie für fortgeschrittene Stadien (HD18) konnten die TRM Rate mittlerweile für alle Patienten auf 0,7% senken (Wongso et al. 2013a).

Das TRM Risiko ist demnach mithilfe der klinischen Parameter „Alter“ und „Allgemeinzustand“ gut abschätzbar. Patienten unter 40 Jahren in gutem Allgemeinzustand hatten in dieser Analyse eine TRM von $< 1\%$, so dass die Therapie in diesem Kollektiv als sicher und ambulant durchführbar eingestuft werden kann. Diese Charakteristika treffen auf die Mehrzahl unserer Patienten zu.

Eine Langzeit-Auswertung der HD9- und HD12 Studie mit einem Follow-up von bis zu 15 Jahren bestätigte zudem die Überlegenheit einer intensivierten Therapie mit BEACOPP^{eskaliert} auch im Hinblick auf das langfristige Überleben. Der Benefit einer effektiven Erstlinien-Therapie scheint demnach nicht durch Langzeittoxizitäten einschließlich Zweitneoplasien aufgehoben zu werden (von Tresckow et al. 2018). Dennoch bleibt die Reduktion der Therapie-assoziierten Nebenwirkungen auch nach dieser Analyse weiterhin das primäre Ziel in der Therapie der fortgeschrittenen Stadien.

7.1.3. Anzahl der Zyklen

Zu Empfehlung 7.3.

Bei einem Gesamtüberleben von 95% unter dem aktuellen Standard von 6 Zyklen BEACOPP^{eskaliert} liegt die aktuelle Herausforderung in der Behandlung des fortgeschrittenen HL in der Verbesserung der First-Line Therapie hinsichtlich der therapieassoziierten Akut- und Langzeitnebenwirkungen (Engert et al. 2017; Engert, Haverkamp, Kobe, Markova, Renner, Ho, Zijlstra, Král, et al. 2012). Mit dem Ziel, die Nebenwirkungsrate bei gleichbleibend gutem Therapieerfolg zu minimieren, evaluierte die HD18 Studie

der GHSG die Reduktion der Zyklenanzahl für Patienten mit gutem, frühen Therapieansprechen. Bis zur Endauswertung der HD15 Studie lag der Standard bei 8 Zyklen BEACOPP_{eskaliert}, nach dem Studienamendment im Juni 2011 wurde der neue Standard 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} in die HD18 Studie übernommen. Die Beurteilung des frühen Ansprechens auf die Chemotherapie erfolgte nach 2 Zyklen mittels Positronenemissionstomographie (PET)/CT. Während PET/CT-positive Patienten weiterhin 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} erhielten, wurden PET/CT-negative Patienten zwischen der Standardtherapie (6/4 weitere Zyklen) und dem experimentellen Therapiearm (2 weitere Zyklen) randomisiert. Die Rekrutierungszeit dieser internationalen, randomisierten Phase III Studie dauerte von 2008 bis 2014. Insgesamt wurden 2101 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 1005 Patienten mit negativer Interim-PET/CT (Borchmann et al. 2011).

In der Endauswertung 2017 zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit von 4 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} im Sinne des PFS (5-Jahres PFS für 8/6x BEACOPP_{eskaliert}: 90,8% [95% CI: 87,9% - 93,7%]; 5-Jahres PFS für 4 Zyklen: 92,2% [95% CI: 89,4% - 95,0%]). Die Rate der hämatologischen Toxizitäten (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) Grad 3-4 lag mit 90% im experimentellen Arm deutlich unter der Rate im Standardarm (95%), die Rate der schweren Infektionen konnte ebenfalls deutlich reduziert werden (15% für 8/6x BEACOPP_{eskaliert} versus 8% für 4x BEACOPP_{eskaliert}). Akute schwere Organtoxizitäten wurden bei 18% der Patienten im Standardarm und bei 8% im experimentellen Arm beobachtet. Die bessere Therapieerträglichkeit unter 4 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} führte zu einem Vorteil im Gesamtüberleben nach 5 Jahren mit 97,7% (96.2-99.3) im Vergleich zum Standardarm mit 95,4% (93,4-97,4; p=0,004) (Borchmann et al. 2018)

Basierend auf diesen Ergebnissen definiert die Deutsche Hodgkin Studiengruppe 4 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} als neuen Therapiestandard für PET/CT-2-negative Patienten. PET/CT-positive Patienten werden weiterhin mit insgesamt 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} behandelt.

7.1.4. Neue Ansätze in der Therapie des fortgeschrittenen HL- Targeted Therapy

Eine weitere Strategie zur Reduktion der therapieassoziierten Toxizitäten stellt die Implementierung von neuen, zielgerichteten Substanzen wie etwa Brentuximab Vedotin (Adcetris®) in die Primärtherapie dar. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin transportiert über Bindung an das tumorspezifische CD30 Antigen ein hochpotentes synthetisches Zytostatikum, Monomethylauristatin E (MMAE), direkt in die maligne Zelle. Das Zytostatikum aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide führt über eine Unterbrechung des mitotischen Spindelapparats zum Zellzyklus-Arrest und in Folge zur Apoptose aller CD30-exprimierenden Zellen. Der Vorteil dieses neuen Wirkungsprinzips liegt in der Selektivität der Chemotherapie für die malignen Zellen (Younes et al. 2010; Okeley et al. 2010).

Brentuximab Vedotin hat in einer im Juni 2012 veröffentlichten Phase II Studie eine außerordentlich gute Verträglichkeit bei sehr guter Wirksamkeit im Rezidiv nach Hochdosis-Chemotherapie gezeigt (Younes et al. 2012b). Unter bis zu 16 Zyklen Brentuximab Vedotin in 3-wöchigem Abstand wurde bei über 90% der Patienten ein Tumoransprechen beobachtet und immerhin 34% erreichten eine erneute komplette Remission. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren überwiegend mild und klinisch gut beherrschbar. Die europaweite Zulassung zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30-positiven HL nach Autologer Stammzelltransplantation (ASCT) bzw. nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder Polychemotherapie nicht in Frage kommen, erfolgte Ende 2012.

Aufgrund des einzigartigen Wirkmechanismus und auch klinisch überzeugenden Verhältnisses von Wirkung zu Nebenwirkung sollte Brentuximab Vedotin schließlich auch in die Primärtherapie integriert werden.

Eine amerikanische Phase I Studie mit 51 Patienten testete erstmals die Sicherheit und Verträglichkeit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit ABVD bzw. AVD in der Primärtherapie des fortgeschrittenen HL. Die Patienten erhielten jeweils entweder 6 Zyklen ABVD-A (Adcetris®) oder 6 Zyklen AVD-A. Wegen unerwarteter Todesfälle, aufgrund pulmonaler Ereignisse in der Kombination von Bleomycin und Brentuximab Vedotin, wurde der ABVD-BV Arm abgebrochen und ein Arm mit AVD-BV (AVD-A, Adcetris) eröffnet. In diesem wurden 26 Patienten mit einer fixen Dosis von BV (1,2 mg/kg KG) behandelt. Die Neutropenie Grad 3 oder 4 Rate lag in dieser Kombination bei 73%, also höher als mit ABVD zu erwarten wäre. Dasselbe gilt für die Neuropathie Rate, die mit 69% für die sensorische und 16% für die motorische Neuropathie sehr hoch ausfiel (Younes et al. 2013). Überwiegend handelte es sich dabei um Grad 1 oder 2 Neuropathien, leider jedoch berichten die Autoren nicht, ob sich diese nach Beendigung der Therapie wieder erholen oder nicht. In der 2018 publizierte ECHOLON I Studie, einer internationalen randomisierten Phase III Studie, wurde die Kombination aus BV mit AVD (AVD-A) versus ABVD allein bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium verglichen. Die Autoren berichteten eine überlegene Wirksamkeit für AVD-A mit einem 2-Jahres-modified PFS von 82% vs. 77% für das konventionelle ABVD Schema. In Anbetracht der ungewöhnlich kurzen Beobachtungszeit und des international schwer vergleichbaren primären Endpunktes (modified PFS) bleibt jedoch ein längeres FU abzuwarten. Zudem zeigte sich insbesondere unter AVD-A eine relevante Rate an peripheren Neuropathien, welche in die Bewertung dieser Therapiekombination einfließen sollte (Connors et al. 2018). Nach Veröffentlichung dieser Studie wurde Brentuximab schließlich auch für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit AVD zugelassen.

7.1.5. Targeted BEACOPP-Studie der GHSG

Der Ansatz der „targeted therapy“ wurde schließlich auch von der Deutschen Hodgkin Studien Gruppe untersucht. Hierfür wurde das klassische BEACOPP-Schema vollständig überarbeitet und in zwei unterschiedlichen Varianten mit Brentuximab Vedotin kombiniert. In einem konservativen Ansatz wurde Vincristin durch BV ersetzt und Bleomycin gestrichen (BrECAPP). In einem stärker modifizierten Schema wurde zusätzlich Procarbazin durch Dacarbazin ersetzt und die langfristige Gabe von Prednison von einer kurzfristigen Gabe von Dexamethason abgelöst (BrECADD). Ziel ist die Reduktion insbesondere der Procarbazin-, Bleomycin- und Vincristin-assoziierten Nebenwirkungen bei gleichzeitigem Erhalt der hohen Effektivität des klassischen BEACOPP_{eskaliert}-Regimes. Beide neuen Schemata wurden anschließend in der „Targeted BEACOPP-Studie“, einer randomisierten Phase II Studie, an 104 Patienten mit fortgeschrittenem HL getestet (Eichenauer et al. 2017). Bezogen auf den primären Endpunkt und die komplette Remissionsrate nach Abschluss der Chemotherapie zeigte sich für beide Varianten eine Wirksamkeit, die der von BEACOPP_{eskaliert} entspricht (86% für BrECAPP [95%-CI: 73%-94%] und 88% für BrECADD [95%-CI: 77%-96%]). Sehr ermutigend waren aber vor allem die Daten zur Machbarkeit und Sicherheit, die für beide Varianten, insbesondere aber für das BrECADD-Schema, deutlich höher ausfiel als für BEACOPP_{eskaliert}. Die Rate der schweren Organtoxizitäten lag im BrECADD Arm bei 4% im Vergleich zu 17% mit BrECAPP.

Das BrECADD-Schema wird aktuell in einer internationalen, randomisierten Phase III Studie der GHSG, der HD21-Studie, mit dem aktuellen Standard BEACOPP_{eskaliert} verglichen (NCT02661503). Untersucht wird die Nicht-Unterlegenheit des neuen Schemas

hinsichtlich der Therapiewirksamkeit sowie Überlegenheit in Bezug auf die therapieassoziierte Morbidität. Die Rekrutierung läuft seit Juli 2016 und wird voraussichtlich 2020 abgeschlossen sein. Insgesamt sollen 1500 Patienten eingeschlossen werden.

7.2. Rolle der PET/CTs zur weiteren Therapieentscheidung

7.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Mit Hilfe der PET/CT während einer laufenden Chemotherapie (Interim-PET/CT) <i>soll</i> das individuelle Ansprechen auf die Therapie frühzeitig erfasst werden. Im Rahmen von Studien (GHSG HD18) wurde gezeigt, dass das FDG-PET/CT nach 2 Zyklen Chemotherapie mit BEACOPP eine Selektion der Patienten erlaubt, bei denen eine weitere Reduktion der Chemotherapie möglich ist (siehe auch 7.1.3).	
GRADE	(Borchmann et al. 2018)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Langzeitnebenwirkungen (Tod durch Sekundärneoplasien)	
Nicht berichtet	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 7.4.

Die PET/CT zur Beurteilung des Therapieansprechens nach 2 Zyklen Chemotherapie ist heute Standard (Cheson et al. 2014b). Darüber hinaus wurde in hochwertigen, randomisierten Studien gezeigt, dass durch die frühe PET/CT nicht nur unter Therapie progrediente Patienten frühzeitig erkannt werden können, sondern, dass auch die auf die Therapie ansprechenden Patienten von einer PET/CT gesteuerten Therapie profitieren (Andre et al. 2017a; Borchmann et al. 2018).

7.3. PET/CT nach Chemotherapieabschluss

7.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Mit Hilfe der PET/CT* nach Therapie <i>soll</i> das individuelle Ansprechen auf die Chemotherapie beurteilt werden.	
GRADE	(Engert, Haverkamp, Kobe, Markova, Renner, Ho, Zijlstra, Král, et al. 2012; Kobe et al. 2008)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Sensitivität	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Spezifität	
	Starker Konsens	

7.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Nach Chemotherapie mit BEACOPP ^{eskaliert} soll die Entscheidung über eine konsolidierende Strahlentherapie von Resten $\geq 1,5$ cm Größe PET/CT*-basiert erfolgen.	
GRADE	(Engert, Haverkamp, Kobe, Markova, Renner, Ho, Zijlstra, Král, et al. 2012; Kobe et al. 2008)	
⊕⊕⊕⊖ moderate	Sensitivität	
⊕⊕⊕⊖ moderate	Spezifität	
	Starker Konsens	

7.7.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Für andere Therapieregime ist der Stellenwert der FDG-PET/CT* nach der Chemotherapie in fortgeschrittenen Stadien hinsichtlich einer möglichen Therapieadaptation noch nicht ausreichend geprüft. Außerhalb von Studien soll nicht aufgrund eines PET/CT-Ergebnisses vom Therapiestandard abgewichen werden.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 7.5., 7.6.und 7.7.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem HL zeigt sich nach effektiver Chemotherapie noch residuelles Lymphomgewebe. Um über eine konsolidierende Bestrahlung zu entscheiden, ist die Diskriminierung zwischen aktivem und inaktivem Tumorrestgewebe essentiell (Kobe et al. 2008).

Die PET/CT im Abschlussstaging nach Chemotherapie ist Standard (Cheson et al. 2014b). In der HD15 Studie für fortgeschrittene Stadien konnte gezeigt werden, dass bei PET/CT negativen Patienten nach effektiver Chemotherapie (BEACOPP) auf die Bestrahlung verzichtet werden kann (Engert et al. 2017; Engert, Haverkamp, Kobe, Markova, Renner, Ho, Zijlstra, Král, et al. 2012; Kobe et al. 2008) (siehe auch [Kapitel 7.1](#)).

7.4. Rolle der Strahlentherapie

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten, die auf die Chemotherapie angesprochen haben, aber PET/CT*-positives Restgewebe zeigen, sollen eine lokale Strahlentherapie erhalten.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet	(Borchmann et al. 2011; Engert, Haverkamp, Kobe, Markova, Renner, Ho, Zijlstra, Král, et al. 2012; von Tresckow et al. 2018) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien) Lebensqualität	
	Starker Konsens	

7.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten in fortgeschrittenen Stadien, die eine vorausgegangene Polychemotherapie erhalten haben und bei denen eine Indikation für eine additive Strahlentherapie besteht, sollen mit einer Dosis von 30 Gy bestrahlt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate	(Vijayakumar and Myrianthopoulos 1992; Brincker and Bentzen 1994) Dose-response Analyse	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 7.8.

Die Rolle der additiven Strahlentherapie nach vorausgegangener intensiver Polychemotherapie wird international kontrovers diskutiert. Es gibt mehrere Studien, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt haben. Insbesondere ist hierunter die HD12 Studie der GHSG hervorzuheben. Hier wurde die Strahlentherapie randomisiert eingesetzt. Patienten erhielten nach durchgeführter Chemotherapie eine lokale Strahlentherapie mit 30 Gy auf initiale Bulktumorregionen und/oder Resttumorregionen $\geq 1,5$ cm oder wurden lediglich nachbeobachtet. In der Endauswertung nach 5 Jahren lag das FTF aller Patienten, die bestrahlt wurden, bei 90% versus 87% ohne konsolidierende Strahlentherapie. Eine Subgruppen-Analyse zeigte einen deutlichen Benefit der konsolidierenden Bestrahlung für Patienten mit Resterkrankung nach Ende der Chemotherapie (5,8% Unterschied im FTF). Patienten mit initialer Bulktumorregion, die nach Ende der Chemotherapie in CR waren, profitierten hingegen nicht signifikant von einer Nachbestrahlung. Als Schlussfolgerung der HD12 Studie wurde die Indikation für die additive Strahlentherapie somit auf Patienten mit Resttumor nach Chemotherapie beschränkt (Borchmann et al. 2011). Eine Langzeitanalyse der HD12 Studie mit 10 Jahren Nachbeobachtungszeit bestätigte die Überlegenheit der Bestrahlung in diesem Patientenkollektiv mit einem PFS-Vorteil von 6,3% und einem Unterschied im Gesamtüberleben von 6% (von Tresckow et al. 2018).

Auch eine niederländische Studie beschäftigt sich mit der Frage der konsolidierenden Strahlentherapie nach vorausgegangener Chemotherapie. Aleman et al. haben 739 Patienten in fortgeschrittenen Stadien ausgewertet. Nach 6-8 Zyklen Chemotherapie erreichten 57% der Patienten eine komplette Remission und 33% eine partielle Remission. Patienten mit kompletter Remission wurden entweder mit 30 Gy einer Involved-Field (IF) Strahlentherapie behandelt oder nachgesorgt. Alle Patienten mit einer partiellen Remission wurden mit 30 Gy im IF bestrahlt. Das 8-Jahres krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurde für Patienten mit partieller Remission und IF-Strahlentherapie mit 76% und 84%, für Patienten mit kompletter Remission und IF-Strahlentherapie mit 73% und 78% und für Patienten in kompletter Remission, die nicht bestrahlt wurden mit 77% und 85% angegeben (Aleman et al. 2007). Hieraus ergibt sich, dass Patienten mit einer partiellen Remission nach vorausgegangener Chemotherapie von einer Strahlentherapie profitieren.

Loeffler et al. führten 1998 eine Metanalyse von 14 Studien mit insgesamt 1740 Patienten der International Hodgkin Data Base durch. Es wurden zwei Arten von Studien verglichen (Loeffler et al. 1998):

1.) Primäre Chemotherapie plus konsolidierende Strahlentherapie und 2.) primäre Chemotherapie gefolgt von Chemo- oder Strahlentherapie als konsolidierende Therapie. In der ersten Gruppe wurden 918 Patienten aus sieben Protokollen ausgewertet. Nach einer Strahlentherapie sinkt das Rezidivrisiko um ca. 40% für Patienten in den Stadien I-III. Patienten mit einem Mediastinalbefall oder histologischem Subtyp noduläre Sklerose oder lymphozytenreiches Hodgkin Lymphom profitierten am meisten von einer Strahlentherapie. Patienten im Stadium IV profitieren jedoch laut dieser Analyse nicht von einer additiven Strahlentherapie. Ein Überlebensvorteil wurde für die gesamte Gruppe nicht gesehen. 837 Patienten aus 7 Studien, die entweder eine konsolidierende Chemo- oder Strahlentherapie erhielten, hatten in der Analyse der Gesamtgruppe sowie auch der Subgruppe keinen statistisch signifikanten Vorteil im krankheitsfreien Überleben. Das Gesamtüberleben aller Patienten nach alleiniger Chemotherapie war jedoch besser ($p=0,045$). Die Analyse der Todesursachen die nur in 52% der Fälle bekannt war zeigte, dass in der Gruppe mit kombinierter Therapie mehr Patienten an nicht-Hodgkin-assoziierten Erkrankungen starben als am Hodgkin Lymphom selbst (Loeffler et al. 1998). Diese Meta-Analyse muss jedoch sehr kritisch betrachtet werden, da Studien, welche 20 Jahre und länger zurückliegen, mitbeurteilt wurden. Viele Kombinationstherapien basierten auf dem MOPP-Schema und ähnlichen Protokollen, die heute als überholt gelten. Auch in der Durchführung und der Technik der Strahlentherapie sind in den letzten Jahrzehnten deutliche Entwicklungsfortschritte gemacht worden.

In der HD15 wurden nur Patienten mit einem PET/CT-positiven Resttumor $\geq 2,5$ cm nach vorausgegangener Chemotherapie lokal mit 30 Gy bestrahlt. Der negative prädiktive Wert (NPV) lag bei einem medianen Follow Up von 18 Monaten bei 94% (Kobe et al. 2008; Engert, Haverkamp, Kobe, Markova, Renner, Ho, Zijlstra, Král, et al. 2012). Innerhalb Deutschlands gilt daher der Verzicht auf eine konsolidierende Bestrahlung bei negativer PET/CT nach 4-6 Zyklen BEACOPP^{eskaliert} als Therapiestandard. Siehe hierzu auch Kapitel [7.3](#) „PET/CT nach Chemotherapieabschluss“.

Bezüglich der Wahl des Strahlentherapie-Feldes sollte, wie bereits oben erwähnt, eine lokale Strahlentherapie, die den PET/CT-positiven Resttumor mit einem entsprechenden Sicherheitssaum erfasst, gewählt werden. In einer Studie der EORTC wurden Patienten in 2 Gruppen randomisiert: 1.) Patienten, die nach einer vorausgegangenen Chemotherapie eine komplette Remission erreichten, wurden entweder mit 24 Gy im IF bestrahlt oder lediglich nachgesorgt. 2.) Patienten die eine partielle Remission erreichten,

erhielten eine Bestrahlung aller initial befallenen Lymphknotenstationen mit 30 Gy (Aleman et al. 2003; Aleman et al. 2007). Patienten in Gruppe 1, die eine IF-Strahlentherapie erhalten haben, hatten ein 5-Jahres krankheitsfreies Überleben von 79% und ein Gesamtüberleben von 85%. Patienten in dieser Gruppe, die keine Strahlentherapie erhielten, hatten ein 5-Jahres krankheitsfreies Überleben von 84% und ein Gesamtüberleben von 91%. Patienten in Gruppe 2 hatten ein 5-Jahres krankheitsfreies Überleben von 79% und ein Gesamtüberleben von 87%. Hieraus ergibt sich, dass Patienten, die eine komplette Remission nach Chemotherapie erreicht haben, nicht von einer IF-Strahlentherapie profitieren.

Zu Empfehlung 7.9.

Es gibt eine Auswertung, welche sich mit der Dosis-Wirkungsbeziehung bei Patienten mit einem HL beschäftigt. Diese untersuchen jedoch Daten aus der Zeit in der eine alleinige Strahlentherapie als Therapie eingesetzt wurde (Vijayakumar and Myrianthopoulos 1992; Brincker and Bentzen 1994). Hieraus kann abgeleitet werden, dass eine Dosis von 30 Gy ausreichend zu sein scheint, um einen subklinischen Befall zu kontrollieren. Ferner zeigt sich keine Verbesserung der Dosis-Wirkungsbeziehung über 35 Gy.

Des Weiteren zeigen die Ergebnisse der Endauswertung der HD11-Studie für intermediäre Stadien, dass eine weniger intensive Chemotherapie insbesondere bei einer niedrigeren Strahlentherapie-Dosis von 20 Gy zu einem schlechteren Outcome führt (Kriz et al. 2015a). Dies könnte für fortgeschrittene Stadien ebenfalls zutreffen, weshalb man auf eine Verringerung der Strahlendosis verzichtet.

Details zur Bestrahlungstechnik finden Sie im Kapitel zu den frühen Stadien unter Abschnitt [5.1.3](#) „Rolle der Strahlentherapie“.

8. Therapie von Subgruppen

Autoren der Hintergrundtexte: **Dennis A. Eichenauer**, Andreas Engert, Kerstin Rhiem, Jens Huober, Marcus Hentrich, Ralph Naumann, Heinz Schmidberger, Christoph Wyen, Boris Böll

8.1.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei älteren HL-Patienten, sowie solchen mit Komorbiditäten, einem HIV-assoziierten HL oder einem NLPHL sollte wann immer möglich der Einschluss in eine klinische Studie angestrebt werden.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 8.1.

Wann immer möglich sollte der Einschluss in eine klinische Studie angestrebt werden, um die Therapien zu optimieren. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, Patienten mit Komorbiditäten, Patienten mit HIV-assoziiertem HL und Patienten mit NLPHL, da für die Therapie dieser Subgruppen keine breite Datengrundlage existiert.

8.1. Therapieempfehlungen bei älteren Patienten

8.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem HL im frühen Stadium sollten 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer 20 Gy involved-site Strahlentherapie eingesetzt werden	
GRADE	(Engert et al. 2010b)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊖ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊖ low	Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

8.3.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Ältere Patienten (>60 Jahre) mit einem HL im intermediären Stadium sollten mit 2 Zyklen ABVD gefolgt von 2 Zyklen AVD und einer 30 Gy involved-site Strahlentherapie behandelt werden. BEACOPP sollte bei diesem Patientenkollektiv nicht eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

8.4.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem HL im intermediären Stadium können als Alternative zum A(B)VD-Schema bei Nicht-Ansprechen das PVAG (Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabine)-Schema oder Einzelsubstanzen wie z.B. Gemcitabine gefolgt von einer lokalisierten Strahlentherapie von Lymphomresten (> 1,5 cm) eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

8.5.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei fitten älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem HL im fortgeschrittenen Stadium sollte eine Polychemotherapie mit 2 Zyklen ABVD gefolgt von 4 bis 6 Zyklen AVD oder mit 6 bis 8 Zyklen PVAG jeweils gefolgt von einer lokalisierten Strahlentherapie größerer (>1,5 cm) Lymphomreste ad 30 Gy eingesetzt werden. BEACOPP sollte bei diesem Patientenkollektiv nicht eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

8.6.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei allen Patienten mit einem HL und relevanten Komorbiditäten sollte eine Monotherapie z.B. mit Gemcitabine oder Vinorelbine verabreicht werden, alternativ kann eine alleinige lokale Radiotherapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.7.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem Rezidiv eines HL kann eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erfolgen, sofern der Patient dafür qualifiziert (in gutem körperlichem Zustand und keine Begleiterkrankungen) ist.	
	Starker Konsens	

8.8.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem Rezidiv eines HL, die nicht für eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation qualifizieren, sollte eine palliative Therapie mit konventionellen Chemotherapeutika eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

8.9.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einem Rezidiv eines HL <i>kann</i> eine palliative Strahlentherapie eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Einführung

Das Hodgkin Lymphom (HL) tritt zwar bevorzugt beim jüngeren Menschen auf, der Anteil älterer Patienten nimmt jedoch aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung in den Industrieländern zu. Patienten über 60 Jahre machen gemäß Krebsregistern etwa ein Viertel aller HL-Fälle aus (Proctor, White, and Jones 2005). Verglichen mit jüngeren Patienten wird das HL beim älteren Menschen proportional häufiger in frühen und fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, während die intermediären Stadien in Relation unterrepräsentiert sind. Auch die Verteilung der histologischen Subtypen beim älteren Patienten unterscheidet sich von der bei jüngeren Patienten beobachteten. Während bei jüngeren Patienten der nodulär-sklerosierende Subtyp am häufigsten anzutreffen ist, tritt beim älteren Patienten der gemischtzellige Subtyp gehäuft auf (Engert et al. 2005). Das HL beim älteren Menschen ist zudem häufiger mit dem Epstein-Barr Virus assoziiert; dies stellt in dieser Altersgruppe im Gegensatz zum jüngeren Patienten einen negativen prognostischen Faktor dar (Diepstra et al. 2009).

Zu Empfehlung 8.2.

Therapie älterer Patienten mit einem HL in frühen Stadien

In die Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) für Patienten mit HL in frühen Stadien werden Patienten zwischen 18 und 75 Jahren eingeschlossen. Ältere Patienten in diesen Stadien werden also genauso behandelt wie jüngere Patienten unter 60 Jahre. Daher gilt die derzeitige Standardtherapie bestehend aus zwei Zyklen ABVD gefolgt von einer involved-site (Gervais-Fagnou et al.) Strahlentherapie mit einer Dosis von 20 Gy auch für ältere Patienten, sofern aufgrund von Komorbiditäten keine Kontraindikationen gegen eine solche Behandlung bestehen (Engert et al. 2010b).

Zu den Empfehlungen 8.3. und 8.4.

Therapie älterer Patienten mit einem HL in intermediären Stadien

Das in der Therapie jüngerer HL-Patienten eingesetzte BEACOPP-Schema sollte bei über 60-jährigen nicht eingesetzt werden, da es in dieser Altersgruppe mit einer nicht tolerablen Toxizität und Mortalität assoziiert ist (Ballova et al. 2005). Die Standardtherapie für jüngere Erwachsene mit HL in intermediären Stadien, bestehend aus zwei Zyklen BEACOPP^{eskaliert} gefolgt von zwei Zyklen ABVD und einer IS-Strahlentherapie mit einer Dosis von 30 Gy, ist daher bei älteren Patienten nicht anwendbar. Der derzeitige Standard bei über 60-jährigen Patienten mit einem HL in intermediären Stadien besteht, sofern der Allgemeinzustand dies zulässt, in der Gabe von zwei Zyklen ABVD gefolgt von zwei Zyklen AVD sowie einer IS-Strahlentherapie mit einer Dosis von 30 Gy (Boll et al. 2016). Bleomycin sollte aufgrund einer deutlich erhöhten Rate an pulmonalen Komplikationen nicht über den zweiten Zyklus ABVD hinaus weitergegeben werden. Im Falle eines Nicht-Ansprechens auf diese Therapie besteht eine alternative Behandlungsmöglichkeit in der Gabe von sechs bis acht Zyklen einer Chemotherapie nach dem PVAG-Protokoll

(Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabine) gefolgt von einer lokalisierten Bestrahlung größerer Lymphomreste (> 1,5 cm). Dieses Schema wurde in einer Phase-II-Studie, in welche 59 ältere HL-Patienten in intermediären (n=4) und fortgeschrittenen Stadien (n=55) eingeschlossen wurden, erprobt. Die Ansprechraten waren bei tolerabler Toxizität vergleichbar mit den nach der ABVD-basierten Standardtherapie beobachteten (Boll, Bredenfeld, et al. 2011).

Zu Empfehlung 8.5.

Therapie älterer Patienten mit einem HL in fortgeschrittenen Stadien

Da bei älteren Patienten aufgrund der damit verbundenen Toxizität die derzeitige Standardtherapie für jüngere Erwachsene mit fortgeschrittenem HL, bestehend aus einer Chemotherapie nach den BEACOPP_{eskaliert}-Schema, nicht durchgeführt werden sollte, erhalten über 60-jährige mit fortgeschrittenem HL, sofern der Allgemeinzustand es zulässt, zwei Zyklen ABVD gefolgt von vier bis sechs Zyklen AVD sowie einer lokalisierten Bestrahlung größerer Lymphomreste (> 1,5 cm). Alternativ ist auch hier eine Therapie mit sechs bis acht Zyklen nach dem PVAG-Schema, gefolgt von einer lokalisierten Bestrahlung größerer Lymphomreste (> 1,5 cm), möglich (Boll, Bredenfeld, et al. 2011; Boll et al. 2016).

Zu Empfehlung 8.6.

Therapie älterer Patienten, die nicht für eine Polychemotherapie qualifizieren

Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht mit einer Polychemotherapie behandelt werden können, sollte eine Chemotherapie mit einer Einzelsubstanz, zum Beispiel mit Gemcitabine oder Vinorelbine, gegebenenfalls in Kombination mit Kortikosteroiden, angeboten werden. Bei lokalen Befällen kommt auch eine alleinige Strahlentherapie in Frage.

Zu den Empfehlungen 8.7., 8.8. und 8.9.

Therapie älterer Patienten mit rezidiviertem HL

Nur ein kleiner Anteil älterer Patienten mit rezidiviertem HL qualifiziert für die Durchführung einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. In der Regel erfolgt eine palliative Therapie, in deren Rahmen zumeist konventionelle Chemotherapeutika wie Gemcitabine, Vinorelbine, Trofosamid oder Bendamustin, zunehmend jedoch auch zielgerichtete Substanzen wie Brentuximab vedotin, *small molecules* wie Lenalidomid und Everolimus oder in die PD-1/PD-L1-Achse eingreifende Antikörper wie Nivolumab und Pembrolizumab zum Einsatz kommen (Santoro et al. 2000; Helsing 1997; Younes et al. 2010; Boll et al. 2010; Younes et al. 2016; Johnston et al. 2010; Armand et al. 2016). In einigen Fällen kommt eine palliative Strahlentherapie in Frage.

8.2. Geschlechtsspezifische Therapieempfehlungen

8.10.	Konsensbasiertes Statement	Geprüft 2020
EK	Es gibt keine Indikation zur geschlechtsspezifischen Therapie beim erwachsenen HL-Patienten.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 8.10.

Bei erwachsenen Patienten beider Geschlechter kommen in der Behandlung des HL die gleichen Chemotherapieprotokolle, nämlich vorwiegend ABVD und BEACOPP in der Erstlinientherapie und DHAP gefolgt von einer Hochdosischemotherapie nach dem BEAM-Schema (BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation in der Zweitlinientherapie, zum Einsatz. Hinsichtlich der Möglichkeit eines geschlechtsspezifischen Ansprechens auf die Therapie und der daraus erwachsenden Möglichkeit einer geschlechtsspezifischen Therapie liegen einige retrospektive Daten vor. Es konnte an über 4500 Patientinnen und Patienten gezeigt werden, dass Frauen bei gleicher Therapie häufiger eine Grad III/IV-Hämatotoxizität entwickeln und zugleich ein signifikant besseres *freedom from treatment failure* (FFTF) und Gesamtüberleben im Vergleich zu männlichen Patienten haben (Klimm et al. 2005). Da ein Monitoring und eine Stratifizierung der Behandlung auf Basis der durch die applizierte Chemotherapie hervorgerufenen Hämatotoxizität jedoch *in praxi* schwierig durchzuführen ist und mit der PET/CT ein Werkzeug zur Therapielenkung zur Verfügung steht, hatten und haben diese Erkenntnisse keinen Einfluss auf die Behandlung des HL.

8.3. HIV-assoziiertes Hodgkin Lymphom (HIV-HL)

8.11.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei Patienten mit HIV-HL im frühen Stadium sollten 2 Zyklen ABVD gefolgt von 20 Gy involved-site Strahlentherapie eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

8.12.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei Patienten mit HIV-HL im intermediären Stadium sollten 4 Zyklen BEACOPPbasis oder 4 Zyklen ABVD, jeweils gefolgt von einer involved-site Strahlentherapie ad 30 Gy eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

8.13.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei Patienten mit HIV-HL im fortgeschrittenen Stadium sollten 6 Zyklen BEACOPPbasis oder 6 bis 8 Zyklen ABVD, jeweils gefolgt von einer lokalisierten Strahlentherapie größerer (>1,5 cm) Lymphomreste eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

8.14.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei Patienten mit einem Rezidiv eines HIV-HL sollte eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erfolgen, sofern der Patient dafür qualifiziert.	
	Starker Konsens	

Einführung

Das HL zählt zu den häufigsten nicht AIDS-definierenden Malignomen. Die Inzidenz ist bei Patienten mit HIV-Infektion um das 10-20-fache erhöht (Herida et al. 2003; Powles et al. 2009; Calabresi et al. 2013; Silverberg et al. 2011; Silverberg et al. 2015). In der Deutschen HIV-Lymphom-Kohorte sind HL bei Patienten mit stabiler Immunsituation (HIV-RNA < 50 Kopien/ml über > 12 Monate sowie CD4-Zellen > 200/μl) ebenso häufig wie NHL (Hoffmann et al. 2015; Hoffmann et al. 2016). Das Risiko für die Entwicklung eines HL nimmt jedoch mit abfallenden CD4-Zellen zu (Bohlius et al. 2011). Insbesondere bei avirämischen Patienten geht der Diagnose eines HL ein Abfall der CD4-Zellen innerhalb der vorherigen 12 Monate voraus (Hoffmann et al., 2016). Im Vergleich zu HIV-negativen Personen weisen Patienten mit HIV-HL häufiger fortgeschrittene Stadien, B-Symptome und einen Extranodalbefall auf (Spina et al. 2011; Castillo et al. 2015). Histopathologisch dominiert der gemischtzellige Subtyp, eine Assoziation mit dem Epstein-Barr Virus besteht in mehr als 90% der Fälle.

Prognose

Während das mediane Überleben von Patienten mit HIV-HL vor Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) bei 12 bis 18 Monaten lag, hat sich die Prognose seither erheblich verbessert (Hentrich et al. 2006; Hoffmann et al. 2004; Gerard et al. 2003; Besson et al. 2015). Gründe hierfür sind eine verminderte Rate opportunistischer Infektionen und eine bessere Verträglichkeit der Chemotherapie, die daher konsequenter verabreicht werden kann.

Zu den Empfehlungen 8.11., 8.12., 8.13. und 8.14.

Therapie

Da Daten aus prospektiven Studien nur in begrenztem Umfang verfügbar sind, sollte die Therapie des HIV-HL in Anlehnung an bei HIV-negativen Patienten etablierten Behandlungskonzepten erfolgen. Einer retrospektiven Untersuchung zufolge führte ABVD plus cART bei Patienten mit HIV-HL (n=62) zu einer kompletten Remissions- (CR-) Rate von 87% und einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 76% (Xicoy et al. 2007). In drei vergleichenden retrospektiven Studien, in denen alle bzw. die große Mehrheit

der Patienten ABVD erhalten hatten, ergaben sich in Bezug auf den HIV-Status keine Unterschiede mehr in den Überlebenszeiten (Montoto et al. 2012, Besson et al., 2015, Sorigué et al., 2017). In der größten dieser Kohortenstudien wurden 93 HIV-positive mit 131 HIV-negativen Patienten verglichen (Montoto et al., 2012) Nach Chemotherapie mit ABVD waren die CR-Rate (74% vs 79%), das *event-free survival* (EFS) (59% vs 66%) und das Gesamtüberleben (81% vs 88%) nach 5 Jahren zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Auch das BEACOPP_{basis}-Schema hat sich in einer kleinen Pilotstudie bei HIV-HL-Patienten als gut machbar erwiesen (Hartmann et al. 2003). Die CR-Rate betrug hier 100%. Schließlich liegen in *abstract*-Form Ergebnisse einer prospektiven Studie mit VEBEP bei 71 Patienten vor (Spina et al. 2008). Dieses Protokoll führte zu einer CR-Rate von 67% und einer 2-Jahresüberlebensrate von 69%.

In die deutsche prospektive multizentrische Studie zur stadien- und risikoadaptierten Therapie von Patienten mit HIV-HL wurden bis Oktober 2010 108 Patienten eingeschlossen. 21% der Patienten befanden sich in frühen, 13% in intermediären und 66% in fortgeschrittenen Stadien (Hentrich et al. 2012). Die geplante Therapie bestand aus 2 Zyklen ABVD plus involved-field (IF-) Strahlentherapie für frühe, 4 Zyklen BEACOPP_{basis} oder 4 Zyklen ABVD plus IF-Strahlentherapie für intermediäre und 6 bis 8 Zyklen BEACOPP_{basis} gefolgt von einer lokalisierten Bestrahlung größerer Lymphomreste für fortgeschrittene Stadien. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns bestand die Standardtherapie bei HIV-negativen Patienten mit HL in frühen Stadien aus zwei Zyklen ABVD gefolgt von einer IF-Strahlentherapie mit einer Dosis von 30 Gy, weshalb dieses Protokoll auch bei Patienten mit HIV-HL verwendet wurde. Es erscheint in frühen Stadien jedoch ein Analogschluss zu HIV-negativen Patienten möglich, so dass auch beim HIV-HL die Gabe des aktuellen Standards bestehend aus zwei Zyklen ABVD gefolgt von einer IS-Strahlentherapie mit einer Dosis von 20 Gy gerechtfertigt ist. Ebenso dürfte eine IS-Strahlentherapie im Anschluss an die Chemotherapie auch bei Patienten mit intermediären Stadien ausreichend sein. Die CR-Raten bei Patienten in frühen, intermediären und fortgeschrittenen Stadien betragen 96%, 100% und 86% bei einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 100%, 88% und 88% nach 2 Jahren sowie einem 2-Jahres-OS von 96%, 100% und 87%.

Zum Einsatz des BEACOPP_{eskaliert}-Schemas bei Patienten mit HIV-HL liegen keine Erfahrungen vor. Auch der Stellenwert der PET/CT bei diesem Patientenkollektiv ist unklar. Da eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation auch bei Patienten mit HIV-HL gut durchführbar ist, sollte diese Therapiemodalität im Fall eines HIV-HL-Rezidivs bei Patienten ohne Kontraindikationen durchgeführt werden (Diez-Martin et al. 2009).

Zusammenfassend sollten Patienten mit HIV-HL unter Berücksichtigung ihres Immunstatus stadienadaptiert und mit simultaner cART behandelt werden. Bei Patienten mit fortgeschrittenem HIV-HL sind ABVD oder BEACOPP_{basis} sinnvolle Optionen (Hartmann et al. 2003; Hentrich et al. 2012; Besson et al. 2015). Zu achten ist auf eine den Erfordernissen der HIV-Infektion Rechnung tragende antimikrobielle Prophylaxe und eine engmaschige Überwachung der Patienten.

8.4. Therapieempfehlungen bei NLPHL

8.15.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren sollen ausschließlich strahlentherapeutisch behandelt werden.	
	Starker Konsens	

8.16.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren soll die involved-site Strahlentherapie (30 Gy) eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

8.17.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Patienten mit einem NLPHL, die sich NICHT im Stadium IA ohne Risikofaktoren befinden, sollen entsprechend dem jeweiligen Stadium wie Patienten mit einem klassischen Hodgkin Lymphom behandelt werden (siehe auch Empfehlungen in den Kapiteln 5 , 6 und 7)	
	Starker Konsens	

8.18.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei Patienten mit einem NLPHL, bei denen der Verdacht auf ein Rezidiv besteht, soll eine erneute Diagnosesicherung mittels Lymphknotenbiopsie erfolgen, da das Risiko für eine Transformation des NLPHL in ein aggressives Non-Hodgkin Lymphom besteht.	
	Starker Konsens	

8.19.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Patienten mit einem rezidierten NLPHL können analog Patienten mit einem klassischen HL mit einer Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation behandelt werden (siehe auch Empfehlungen in Kapitel 9).	
	Konsens	

8.20.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Patienten mit einem rezidierten NLPHL können alternativ zu einer Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation mit Rituximab oder einem anderen anti-CD20-Antikörper oder einer konventionellen Chemotherapie therapiert werden.	
	Konsens	

8.21.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Patienten mit einem lokalisierten Rezidiv eines NLPHL können alternativ zu einer Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation bei vorhandener Strahlenreserve lokal bestrahlt werden.	
	Starker Konsens	

Das nodulär Lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom (NLPHL) macht etwa 5% aller Hodgkin Lymphome (HL) aus. Es unterscheidet sich sowohl bezüglich des Immunphänotyps als auch hinsichtlich des klinischen Verlaufs vom klassischen Hodgkin Lymphom (cHL). So ist auf den malignen Zellen des NLPHL regelhaft der B-Zell-Marker CD20 exprimiert. Der klinische Verlauf ist häufig indolenter als bei den histologischen Subtypen des cHL. Die Diagnose wird häufiger in frühen Stadien gestellt (Nogova et al. 2008).

Üblicherweise wird das NLPHL analog dem cHL behandelt. Eine Ausnahme stellt das NLPHL im Stadium IA nach Ann-Arbor ohne Vorliegen klinischer Risikofaktoren dar, welches bei sehr guten Therapieergebnissen weniger intensiv als das cHL behandelt wird. In neueren Studien wurde aufgrund der konsistenten CD20-Expression auf den Lymphomzellen eine mögliche Rolle des anti-CD20-Antikörpers Rituximab in der Therapie des NLPHL untersucht.

Zu den Empfehlungen 8.15. und 8.16.

Therapie des NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren

Das NLPHL im Stadium IA nach Ann-Arbor ohne klinische Risikofaktoren wird auf der Basis retrospektiver Untersuchungen lediglich strahlentherapeutisch behandelt (Eichenauer et al. 2015). Hierbei zeigte sich die Bestrahlung im involved-field (IF-RT) als ebenso effektiv wie die Bestrahlung größerer Felder. Gemäß den Empfehlungen der *International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG)* (Specht et al.) kann jedoch eine weitere Reduktion des Bestrahlungsfelds erfolgen, so dass Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren mit einer alleinigen IS-RT ad 30 Gy behandelt werden sollten.

Zu Empfehlung 8.17.

Therapie des NLPHL in allen Stadien außer dem Stadium IA ohne Risikofaktoren

Abgesehen vom Stadium IA ohne klinische Risikofaktoren werden alle Patienten mit neu diagnostiziertem NLPHL analog dem cHL therapiert, also mit einer kombinierten

Chemo- und Strahlentherapie in frühen und intermediären Stadien und einer alleinigen Chemotherapie, gegebenenfalls ergänzt durch eine lokalisierte Bestrahlung bei größeren, PET/CT-positiven Restbefunden, in fortgeschrittenen Stadien (Borchmann et al. 2018; Engert et al. 2010b; von Tresckow et al. 2012b). Die Therapieergebnisse in diesen Stadien sind laut einer großen retrospektiven Analyse der GHSG mit denen beim cHL vergleichbar (Nogova et al. 2008).

Zu den Empfehlungen 8.18., 8.19., 8.20. und 8.21.

Therapie des rezidierten NLPHL

Das NLPHL neigt, vor allem wenn es initial in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird, zu Spätrezidiven (Nogova et al. 2008). Besteht der Verdacht auf ein NLPHL-Rezidiv, sollte unbedingt eine erneute Diagnosesicherung mittels Lymphknotenbiopsie erfolgen, da das Risiko für eine Transformation des NLPHL in ein aggressives Non-Hodgkin Lymphom nach 20 Jahren bei bis zu 30% liegt und damit höher ist als lange Zeit angenommen (Al-Mansour et al. 2010).

Analog zum cHL besteht die Standardtherapie bei ausgedehnteren Rezidiven in einer Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. Belastbare Daten hierzu gibt es jedoch aufgrund fehlender prospektiver Studien oder Subgruppenanalysen, in welche ausschließlich an einem NLPHL erkrankte Patienten mit Rezidiv eingeschlossen wurden, nicht.

In den letzten Jahren wurden von mehreren Gruppen Studien mit kleinen Fallzahlen durchgeführt, in denen die anti-CD20-Antikörper Rituximab und Ofatumumab als Monosubstanz beim rezidierten NLPHL getestet wurden (Schulz et al. 2008; Eichenauer et al. 2016; Advani et al. 2014). Die Ansprechraten waren mit 90-100% exzellent. Zum Teil wurden durch die Therapie dauerhafte Remissionen erzielt, so dass unter Berücksichtigung der geringen Toxizität der Antikörper diese Therapieform eine Alternative zur Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzellrückgabe darstellt. Weitere Therapiemöglichkeiten bestehen je nach Vorbehandlung und Ausdehnung des Rezidivs in einer konventionellen Chemotherapie und der lokalen Bestrahlung (Eichenauer et al. 2018).

8.5. Therapie des Hodgkin Lymphoms bei schwangeren Patientinnen

8.22.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	Während der gesamten Schwangerschaft soll eine enge Kooperation der interdisziplinären Fachexperten erfolgen (insbesondere Gynäkologen/Geburtshelfer, Neonatologen und Onkologen).	
	Starker Konsens	

8.23.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	Aufgrund der hohen Risiken (z.B. fetale Fehlbildungen) sollte bei schwangeren Patientinnen mit Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms im ersten Trimenon - sofern vertretbar – der Beginn der Chemotherapie bis zum Beginn des 2. Trimenons unter engmaschiger klinischer Kontrolle verzögert werden.	
	Starker Konsens	

8.24.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	Ist die Therapie des Hodgkin Lymphoms im ersten Trimenon indiziert, sollen mit der Patientin im Rahmen einer individuellen Risiko-/Nutzenanalyse für Mutter und Fetus die vorhandenen Optionen diskutiert werden.	
	Starker Konsens	

8.25.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	Patientinnen, bei denen das Hodgkin Lymphom im zweiten oder dritten Trimenon diagnostiziert wurde, kann prinzipiell eine Chemotherapie verabreicht werden. Es soll individuell, im engen Austausch mit interdisziplinären Fachexperten, geprüft werden, ob ein Zuwarten bis zur Entbindung unter engmaschiger klinischer Kontrolle eine Option darstellt.	
	Starker Konsens	

8.26.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	Die Dosis der Chemotherapeutika sollte an das aktuelle Gewicht der Patientin angepasst werden.	
	Starker Konsens	

8.27.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	Frühgeburtlichkeit, insbesondere vor 32 SSW, sollten vermieden werden.	
	Starker Konsens	

8.28.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	Eine Chemotherapie sollte spätestens zwischen der 35. und 37. Schwangerschaftswoche beendet werden, bzw. 2 Wochen vor Entbindung.	
	Starker Konsens	

8.29.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	In der Schwangerschaft sollte auf Strahlentherapie verzichtet werden.	
	Starker Konsens	

8.30.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	Patientinnen, die eine Chemotherapie während der Schwangerschaft erhalten, können die konsolidierende Bestrahlung nach der Entbindung erhalten. Zwischen Abschluss der Chemotherapie und Beginn der Bestrahlung sollten nicht mehr als 12 Wochen liegen.	
	Starker Konsens	

8.31.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	Bei schwangeren Patientinnen mit einem Hodgkin Lymphom soll ein engmaschiges geburtshilfliches Monitoring erfolgen, d.h. es sollte alle 3 Wochen eine Ultraschalluntersuchung mit Fetometrie, Fruchtwasser- und fetaler Dopplerkontrolle zusätzlich zu den Standarduntersuchungen erfolgen.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 8.22.

Aufgrund seiner relativ hohen Inzidenz im jungen Erwachsenenalter wird das Hodgkin Lymphom öfter als die meisten Malignome während der Schwangerschaft diagnostiziert. Während der gesamten Schwangerschaft soll eine enge interdisziplinäre Kooperation zwischen Gynäkologen, Geburtshelfern, Neonatologen und Hämato-Onkologen er-

folgen. Das therapeutische Vorgehen bei Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms während der Schwangerschaft hängt neben dem Erkrankungsstadium - sofern dieses sicher bestimmbar ist - vor allem vom Gestationsalter davon ab (Moshe et al. 2017; Pereg, Koren, and Lishner 2007). Das Staging beinhaltet in der Regel eine Röntgenaufnahme des Thorax und eine Sonographie von Hals und Abdomen. Auf eine Bildgebung mittels Computertomographie wird verzichtet, da negative strahlenbedingte Auswirkungen auf den Feten bereits ab einer Strahlendosis von 0.1 Gray auftreten können (Stovall et al. 1995). Auch Magnetresonanzenuntersuchungen, vor allem solche mit Kontrastmittelunterstützung werden während der Schwangerschaft nicht empfohlen (Loibl et al. 2015).

Zu den Empfehlungen 8.23, 8.8.24., 8.8.25., 8.8.26., 8.8.27. und 8.8.28.

Eine Zytostatika-Therapie ist im ersten Trimenon mit einem hohen Risiko für Fehlbildungen, Spontanaborte und das Auftreten eines intrauterinen Fruchttodes verbunden. Daher sollte bei schwangeren Patientinnen, bei denen ein Hodgkin Lymphom im ersten Trimenon diagnostiziert wurde - sofern vertretbar - unter engmaschiger klinischer Kontrolle zugewartet werden. Ist ein Zuwarten nicht vertretbar und eine Therapie des Hodgkin Lymphoms dringlich indiziert (z.B. bei Vorliegen einer Einflusstauung), sollen mit der Patientin im Rahmen einer individuellen Risiko-/Nutzenanalyse für Mutter und Fetus die vorhandenen Optionen inklusive der Beendigung der Schwangerschaft diskutiert werden. Patientinnen, bei denen das Hodgkin Lymphom im zweiten oder dritten Trimenon diagnostiziert wurde, kann prinzipiell eine Chemotherapie verabreicht werden (Pereg, Koren, and Lishner 2007). Die Dosis sollte an das aktuelle Körpergewicht angepasst werden. Hierbei sollte nach Möglichkeit in Abwägung des mütterlichen und kindlichen Wohls eine Entbindung vor der 32. Schwangerschaftswoche vermieden werden (Abwägung mütterlicher Zustand/ kindliche Reife) (Loibl et al. 2015). Auch hier hat die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen, Geburtshelfern, Neonatologen und Hämatologen zu erfolgen. Da zum Zeitpunkt der Geburt keine Myelosuppression von Mutter und Kind vorliegen sollte, wird empfohlen, die Chemotherapie spätestens zwischen der 35. und 37. Schwangerschaftswoche bzw. wenigstens zwei Wochen vor geplanter Entbindung zu beenden. Stillen unter Chemotherapie ist generell kontraindiziert.

Zu Empfehlung 8.8.29., 8.8.30. und 8.8.31.

Das am häufigsten eingesetzte Chemotherapie-Protokoll bei schwangeren Patientinnen mit Hodgkin Lymphom ist wie bei nicht schwangeren Patienten das ABVD-Schema (Evens et al. 2013; Moshe et al. 2017; Pereg, Koren, and Lishner 2007; Maggen et al. 2019). Im Zusammenhang mit diesem Protokoll kommt es nur selten zu schweren infektiösen Komplikationen oder einer ausgeprägten Hämatotoxizität, so dass die Anwendung für Mutter und Kind in der Regel sicher ist. Daten zum Einsatz des aggressiveren und mit einer erhöhten Toxizität verbundenen BEACOPP^{eskalierter}-Schemas bei schwangeren Patientinnen mit Hodgkin Lymphom stehen aus, jedoch wird das Protokoll unter intensiviertem Monitoring an einigen Zentren bei diesem Patientenkollektiv eingesetzt.

Generell wird trotz der prinzipiellen Möglichkeit einer zytostatischen Therapie bei Patientinnen mit der Diagnose eines Hodgkin Lymphoms im zweiten oder dritten Trimenon individuell entschieden, ob der Beginn der Chemotherapie zeitnah im Anschluss an die Diagnosestellung dringlich indiziert oder ein abwartendes Verhalten bis nach der Entbindung akzeptabel ist.

Die Durchführung einer Strahlentherapie ist bei schwangeren Patientinnen mit supradiaphragmal lokalisiertem Hodgkin Lymphom in Einzelfällen beschrieben, jedoch sollte diese Therapiemodalität vital bedrohlichen Zuständen mit fehlenden anderen Optionen

vorbehalten bleiben (Evens et al. 2013; Maggen et al. 2019). Bei vielen Patientinnen, die eine Chemotherapie während der Schwangerschaft erhalten, stellt jedoch die Durchführung der konsolidierenden Bestrahlung nach der Entbindung eine Möglichkeit dar, wobei in Analogie zu anderen Tumorentitäten zwischen Abschluss der Chemotherapie und Beginn der Bestrahlung nicht mehr als 12 Wochen liegen sollten.

Trotz der beschriebenen Therapie-Limitationen scheint sich die Prognose von Patientinnen, bei denen während der Schwangerschaft die Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms gestellt wird, nicht wesentlich von der Prognose anderer Patienten mit der Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms zu unterscheiden. So lagen gemäß einer Untersuchung, in die 40 Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms während der Schwangerschaft eingeschlossen wurden (Stadium I: 5%; Stadium II: 70%; Stadium III: 20%; Stadium IV: 5%), die 3-Jahres PFS- und OS-Raten bei 85% respektive 97% (Evens et al. 2013). Eine weitere retrospektive Studie schloss 134 Patientinnen ein, bei denen während der Schwangerschaft ein Hodgkin Lymphom diagnostiziert wurde. Das mediane Alter der Patientinnen lag bei 27 Jahren, das mediane Gestationsalter zum Zeitpunkt der Diagnose des Hodgkin Lymphoms bei 20 Wochen. Die Chemotherapie, die entweder nach Beendigung der Schwangerschaft (Geburt des Kindes, Abbruch der Schwangerschaft oder Fehlgeburt) oder während der Schwangerschaft verabreicht wurde, bestand in allen Fällen aus ABVD. Die 5-Jahres PFS- und OS-Raten lagen bei Patientinnen mit einem Hodgkin Lymphom in frühen Stadien bei 82.6% beziehungsweise 97.3%, bei Patientinnen mit einem Hodgkin Lymphom in fortgeschrittenen Stadien bei 90.0% beziehungsweise 100%. Die Therapieergebnisse nach 5 Jahren unterschieden sich damit nicht von denen bei Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Hodgkin Lymphoms nicht schwanger waren (Maggen et al. 2019).

Wird bei einer Patientin während der Schwangerschaft das Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms diagnostiziert, hängt das Vorgehen wie bei der Erstdiagnose vom Gestationsalter und der Therapiedringlichkeit ab, jedoch spielt zusätzlich die Vortherapie eine Rolle. Besteht die Möglichkeit, im Rezidiv nochmals eine konventionelle Chemotherapie zu applizieren, ist ein Vorgehen analog zur Erstdiagnose ab dem zweiten Trimenon möglich. Ist jedoch im unwahrscheinlichen Fall eines raschen Fortschreitens der Erkrankung oder bei bereits ausgeschöpften konventionellen Chemotherapie-Optionen eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation nach vorheriger Re-Induktionstherapie indiziert, werden diese und potentielle andere Therapiemöglichkeiten mit der Patientin im Rahmen einer individuellen Risiko-/Nutzenanalyse insbesondere in Abhängigkeit vom Gestationsalter diskutiert.

Wird in der Erstlinie oder im Rezidiv bei einer schwangeren Patientin eine Chemotherapie verabreicht, kann diese mit einer fetalen Wachstumsretardierung, Oligohydramnie, Gestosen, vorzeitigem Blasensprung und Frühgeburtlichkeit assoziiert sein. Daher soll ein engmaschiges Monitoring durch einen Pränatalmediziner respektive Geburtshelfer erfolgen. Mindestens alle 3 Wochen sollte eine Ultraschalluntersuchung mit Fetometrie, Fruchtwasser- und fetaler Dopplerkontrolle zusätzlich zu den Standarduntersuchungen erfolgen, bei Auffälligkeiten häufiger.

9. Rezidivtherapie

Autoren der Hintergrundtexte: **Bastian von Tresckow**, Michael Fuchs, Horst Müller, Christian Baues, Peter Borchmann, Andreas Engert

Im Kapitel Rezidivtherapie wird zunächst der Stellenwert der PET/CT dargestellt und dann auf die Therapie im Rezidiv eingegangen.

9.1. Rolle der PET/CT im Rezidiv

Vorbemerkung: Wenn nicht anders angegeben, bezieht sich der Begriff "Positronen-Emissions-Tomographie (PET)" im folgenden Kapitel auf PET mit dem Tracer F-18-Fluorodesoxyglucose (FDG).

9.1.1. PET/CT zur Diagnostik des Rezidivs

9.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Zur Diagnose und Stadienbestimmung eines rezidivierten oder refraktären Hodgkin Lymphoms <i>soll</i> eine diagnostische CT mit Kontrastmittel und eine PET/CT durchgeführt werden.	
GRADE	(Bednaruk-Mlynski et al. 2015; Hutchings et al. 2006; Mocikova et al. 2010; Voltin et al. 2018)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Sensitivität	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Spezifität	
	Konsens	

9.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Wenn mittels CT oder PET/CT ein rezidiviertes oder refraktäres Hodgkin Lymphom festgestellt wird, <i>soll</i> eine histologische Sicherung angestrebt werden (siehe auch Kapitel 3 „Diagnostik und Stadieneinteilung“).	
GRADE	(Jerusalem et al. 2003; Zinzani et al. 2007; Mocikova et al. 2010; Lee et al. 2010)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Sensitivität	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Spezifität	
	Starker Konsens	

9.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad 0	Wenn bei Rezidiv- oder Persistenzverdacht eines Hodgkin Lymphoms in der PET/CT keine histologische Sicherung erfolgen kann, können in Abwägung gegen den Therapiebedarf Verlaufs-CT oder PET/CT-Untersuchungen durchgeführt werden.	
GRADE	(Jerusalem et al. 2003; Lee et al. 2010; Mocikova et al. 2010; Petrausch et al. 2010; Zinzani et al. 2009; Zinzani et al. 2007)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Sensitivität	
⊕⊕⊕⊕ very low	Spezifität	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 9.1., 9.2. und 9.3.

Der Nutzen der initialen PET/CT bei Rezidiv oder Progress ist analog zur Situation bei Erstdiagnose unter den Aspekten einer Optimierung des Stagings zur genaueren Stadien- und Risikoeinteilung, der Optimierung der Knochenmarkdiagnostik unter Vermeidung einer Knochenmarksbiopsie und der Therapie-Stratifizierung während der Chemotherapie und nach Abschluss der Chemotherapie zu betrachten (Voltin et al. 2018; Bednaruk-Mlynski et al. 2015; Hutchings et al. 2006) (siehe auch „Diagnostik und Stadieneinteilung“ [3.4.1 „Stellenwert der PET/CT“](#)). Ebenfalls analog zur Situation bei der Erstdiagnose wird grundsätzlich bei Durchführung einer PET/CT ein diagnostisches CT mit Kontrastmittel benötigt. Auch bei der Therapie eines Rezidivs oder Progresses ergibt sich durch ein in der PET/CT entdecktes höheres Stadium häufig eine direkte Behandlungskonsequenz (siehe auch Kapitel [9.2.1.4. „Konsolidierungstherapie nach \(erster\) Transplantation bei Hochrisikopatienten“](#)). Bei begründetem Rezidiv/Progressverdacht oder bei bereits histologisch gesichertem Rezidiv soll daher zum Staging vor Therapieeinleitung eine PET/CT erfolgen.

Weniger klar ist die Datenlage zur PET/CT in der Nachsorgesituation nach Erstlinientherapie. In einer größeren, prospektiven Studie, in der auch 57 Patienten mit mediastinalem Hodgkin Lymphom eingeschlossen wurden, hatten 21 eine positive PET/CT am Ende der Behandlung oder in der frühen Follow-Up Phase. Biopsien bei diesen Patienten führten zu dem Ergebnis, dass nur 10 von 21 Patienten ein persistierendes oder rezidiertes Hodgkin Lymphom hatten. Die anderen Biopsien hatten Fibrose oder benigne Ursachen zum Ergebnis (Zinzani et al. 2007). In einer kleineren prospektiven Studie mit 36 Hodgkin Lymphom Patienten wurde nach Abschluss der Therapie alle vier bis sechs Monate eine PET/CT durchgeführt. Ein Patient mit persistierendem Tumor und vier Rezidive wurden einige Monate vor Auffälligkeiten in klinischer Untersuchung, Labor oder CT entdeckt. Es gab allerdings auch sechs falsch positive PET/CT-Untersuchungen, die mit weiteren Restaging-Maßnahmen inklusive Verlaufs-PET/CT-Untersuchungen abgeklärt wurden (Jerusalem et al. 2003). In einer weiteren großen, prospektiven Studie mit 160 Hodgkin Patienten erhielten die Teilnehmer nach erfolgreicher Therapie (komplette Remission, CR) regelmäßige PET/CT-Untersuchungen im Follow-up. Die Rate falsch positiver PET/CT-Untersuchungen war in dieser Untersuchung aufgrund der Einführung eines modifizierten PET/CT-Bewertungssystems gering. In etwa 10% der Untersuchungen wurde ein frühes, mit anderen Methoden nicht nachgewiesenes Rezidiv entdeckt (Zinzani et al. 2009). Eine retrospektive Analyse berichtete von 94 Patienten mit Hodgkin Lymphom mit negativer PET/CT bei Behandlungsabschluss, bei denen in der Nachsorge Follow-up PET/CT-Untersuchungen durchgeführt wurden (Mocikova et al.

2010). Bei 18 asymptomatischen Patienten wurden im Verlauf positive PET/CT-Befunde erhoben, es wurde aber nur bei einem Drittel der Fälle ein Rezidiv oder Zweitmalignom diagnostiziert. Bei 27 Patienten mit klinisch vermutetem Rezidiv waren 55% der PET/CT-Untersuchungen falsch positiv. Nur 4% der routinemäßig angeordneten PET/CT-Untersuchungen führten in dieser Studie zur korrekten Diagnose eines Rezidivs oder Zweitmalignom. In einer ähnlich durchgeführten, weiteren retrospektiven Analyse wurde der Einsatz bildgebender Verfahren bei 192 Patienten mit Hodgkin Lymphom in kompletter Remission evaluiert. Aufgrund der hohen Zahl an falsch positiven Befunden war der positiv prädiktive Wert der PET/CT hier nur 23% (Lee et al. 2010). In einer dritten retrospektiven Analyse mit ähnlichem Ansatz wurden 134 Patienten ausgewertet, die PET/CT-Untersuchungen nach kompletter Remission erhalten hatten und bei positiver PET/CT biopsiert worden waren. Hier wurde ein positiv prädiktiver Wert der PET/CT von 0.98 ermittelt (Petrausch et al. 2010). Eine weitere retrospektive Analyse von 161 Patienten mit mindestens partieller Remission nach Erstlinientherapie, die im Verlauf PET/CTs erhalten hatten, unterschied zwischen "Routine" PET/CTs und "klinisch indizierten" PET/CTs. Die Rate an richtig positiven PET/CTs war nur 5% bei "Routine" und 13% bei "klinisch indizierten" PET/CTs. Der positiv prädiktive Wert der PET/CT in dieser Studie war 28%, der negativ prädiktive Wert der PET/CT 100% (El-Galaly, Mylam, et al. 2012).

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich die PET/CT grundsätzlich zur früheren Erkennung eines Rezidivs sowohl bei klinisch unauffälligen Patienten als auch bei Patienten mit klinisch vermutetem Rezidiv eignet. Sowohl Anzahl der durch die PET/CT früher erkannten Rezidive als auch der positive prädiktive Wert der PET/CT schwanken allerdings in den verschiedenen Studien beträchtlich. Ferner gibt es keine Studien, die belegen, dass durch die frühere Erkennung im Rahmen der Nachsorge auch bessere Therapieergebnisse erzielt werden können. Auch die erhöhte Strahlenbelastung durch häufige PET/CT-Untersuchungen muss hier in die Nutzen-Risiko-Bewertung einfließen (Lee et al. 2010). Mit der derzeitigen Datenlage lässt sich die Rolle der Routine-PET/CT in der Nachsorge nach Erstlinientherapie nicht abschließend bewerten, es besteht hier ein dringender Forschungsbedarf. Deutlich wird anhand der Daten allerdings, dass falsch positive Befunde bei dem PET/CT in der Nachsorge-Diagnostik häufig sind. Bei positiver PET/CT nach Abschluss der Therapie inklusive einer eventuellen Bestrahlung (Kobe et al. 2008; Engert et al. 2011) sollte daher eine histologische Sicherung erfolgen. Falls dies nicht möglich ist (z.B. vitale Gefährdung des Patienten bei schwer erreichbarer Lokalisation), muss zwischen Behandlungsbedarf und Diagnosesicherung abgewogen werden. Es können hier alternativ Verlaufs-PET/CT-Untersuchungen erfolgen, da falsch positive PET/CT-Untersuchungen im Verlauf negativ werden können (Jerusalem et al. 2003).

9.1.2. PET/CT vor Hochdosismotherapie mit autologer Transplantation

9.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom soll nach der Salvage-Therapie vor der autologen Transplantation eine PET/CT zur Einschätzung der Prognose durchgeführt werden.	
GRADE	(Adams and Kwee 2016; Brockelmann et al. 2017)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Sensitivität	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Spezifität	
	Starker Konsens	

9.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Eine positive PET/CT vor der geplanten autologen Transplantation soll weder zu einem Abbruch der Transplantationsstrategie führen noch Grundlage für einen Wechsel auf eine allogene Transplantation sein.	
GRADE	(Brockelmann et al. 2017; Devillier et al. 2012; Moskowitz et al. 2012)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 9.4. und 9.5.

Viele Daten zeigen, dass Patienten mit positiver PET/CT vor Transplantation ein schlechteres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben haben, als Patienten mit negativer PET/CT. In einer gemeinsamen Analyse von funktionellen Untersuchungen mit entweder PET/CT- oder Gallium-Scan nach Salvage-Therapie vor Transplantation war das 3-Jahres Gesamtüberleben 58% bei Patienten mit positiver und 87% bei Patienten mit negativer funktioneller Untersuchung. Patienten mit partieller Remission im CT konnten durch die funktionelle Untersuchung in zwei Gruppen eingeteilt werden: Patienten mit negativem Ergebnis hatten ein ähnliches Gesamtüberleben nach drei Jahren (80%) wie Patienten mit kompletter Remission (90%), wohingegen Patienten mit positiver Untersuchung deutlich schlechter abschnitten (65%) (Jabbour et al. 2007). Eine große Analyse bei Patienten nach ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) Salvage-Therapie zeigte ähnliche Ergebnisse mit einem 5-Jahres ereignisfreien Überleben von 31% bei Patienten mit positiver funktioneller Untersuchung und 75% bei Patienten mit negativer Untersuchung (Moskowitz et al. 2010). Eine kleinere Serie von 24 Patienten mit PET/CT nach zwei Zyklen Salvage-Therapie berichtete ein 2-Jahres progressionsfreies Überleben von 93% bei PET/CT negativen und 10% bei PET/CT positiven Patienten (Castagna et al. 2009). Schot et al. berichteten, dass die PET/CT-Ergebnisse nach Salvage-Therapie unabhängige Risikofaktoren zur Prädiktion des Therapieergebnisses

bei 101 Patienten waren. Es waren allerdings nur 23 Hodgkin Patienten in der Analyse enthalten (Schot et al. 2007). In einer Analyse von 76 Hodgkin Lymphom Patienten mit PET/CT nach Salvage-Therapie rezidierten nach autologer Transplantation 11 von 20 PET/CT-positiven und 14 von 56 PET/CT negativen Patienten. In einer univariaten Analyse wurde eine negative PET/CT vor Transplantation als einziger signifikanter Faktor für ein besseres progressionsfreies und Gesamtüberleben nach zwei Jahren identifiziert. Dies bestätigte sich allerdings in der multivariaten Analyse nicht (Mocikova et al. 2011). In einer größeren retrospektiven Analyse mit 111 Hodgkin Lymphom Patienten, die mindestens eine partielle Remission vor einer autologen Transplantation erreicht hatten, war eine positive PET/CT nach Salvagetherapie mit schlechterem progressionsfreiem Überleben (PET/CT+ 23%, PET/CT- 79%) und Gesamtüberleben (PET/CT+ 55%, PET/CT- 90%) assoziiert (Devillier et al. 2012). In einer prospektiven Studie, welche die Evaluation einer Zweitlinien-Salvagetherapie mit nicht-kreuzresistenter Chemotherapie zum Ziel hatte, erhielten Patienten mit einer positiven PET/CT nach ICE-Salvage-Therapie eine weitere Chemotherapie mit Gemcitabin, Vinorelbin und liposomalem Doxorubicin, um eine negative PET/CT zu erreichen. Patienten, die mit einer negativen PET/CT hochdosistherapiert und autolog transplantiert wurden, hatten ein ereignisfreies Überleben von >80% im Vergleich zu 28,6% bei den PET/CT-positiven Patienten (Moskowitz et al. 2012). Ein systematisches Review zeigte ebenfalls die prognostische Bedeutung der PET/CT vor autologer Transplantation (Adams and Kwee 2016). Schließlich bestätigte sich in einer großen, internationalen Validierungsstudie mit 389 Patienten der hohe prognostische Wert eines Risikoscores mit einer positiven PET/CT nach der Salvagetherapie als einer von fünf signifikanten, nicht-redundanten Risikofaktoren für das progressionsfreie Überleben (Brockelmann et al. 2017). Zusammenfassend soll der PET/CT-Status vor Hochdosischemotherapie und autologer Transplantation erhoben werden, um in Kombination mit anderen Risikofaktoren das Risikoprofil des individuellen Patienten zu bestimmen. Bei Hochrisikopatienten sollte eine Konsolidierungstherapie nach der Hochdosischemotherapie (siehe auch Kapitel [9.2.1.4](#). „Konsolidierungstherapie nach (erster) Transplantation bei Hochrisikopatienten“) erwogen werden. An dieser Stelle muss betont werden, dass das positive PET/CT vor der Salvagetherapie als Risikofaktor gegenüber anderen Risikofaktoren nicht überschätzt werden sollte: In der o.g. großen Analyse (Brockelmann et al. 2017) zeigten die fünf Risikofaktoren Stadium IV bei Rezidiv, primärer Progress (Rezidiv ≤ 3 Monate), ECOG ≥ 1 , Bulk ≥ 5 cm und schlechtes Ansprechen auf die Salvagetherapie einen ähnlichen Einfluss auf das PFS in der multivariaten Analyse. Da auch ein großer Anteil der Patienten mit positiver PET/CT nach der Salvagetherapie geheilt werden kann (Devillier et al. 2012; Moskowitz et al. 2012) und Daten zur Überlegenheit anderer Strategien fehlen, soll eine positive PET/CT vor der geplanten autologen Transplantation weder zu einem Abbruch der Transplantationsstrategie führen, noch Grundlage für eine allogene Transplantation sein.

9.1.3. PET/CT nach Hochdosismotherapie und autologer Transplantation

9.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom kann zur Abklärung des Remissionsstatus bei vorher positivem Befund nach der autologen Transplantation eine PET/CT durchgeführt werden.	
GRADE	(Sucak et al. 2011; Palmer et al. 2011)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Sensitivität	
⊕⊕⊕⊕ very low	Spezifität	
	Konsens	

Zu Empfehlung 9.6.

Zur Bedeutung der PET/CT zum Restaging nach Transplantation gibt es keine prospektiven Daten. In einer retrospektiven Analyse von Sucak et al. wurde von 43 Hodgkin Patienten mit PET/CT einen Monat nach autologer Transplantation berichtet (Sucak et al. 2011). 13 Patienten hatten eine positive PET/CT. Das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit negativer PET/CT war beim letzten Follow-up-Termin 72,9% gegenüber 0% bei Patienten mit positiver PET/CT. Das Gesamtüberleben betrug 95,8% gegenüber 49,8%. Die Patienten mit negativer PET/CT nach Transplantation hatten ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben. In einer Analyse von Palmer et al. wurde im Gegensatz dazu keine signifikante Assoziation zwischen PET/CT nach Transplantation und Prognose gefunden (Palmer et al. 2011). Es waren allerdings nur 30 Patienten mit Hodgkin Lymphom in dieser Studie.

Aufgrund dieser widersprüchlichen Daten und mangels prospektiver Untersuchungen muss man zusammenfassend sagen, dass die Rolle der PET/CT nach Transplantation derzeit ungeklärt ist. Es gibt ferner derzeit keine Studien darüber, wie auf eine positive PET/CT ohne CT-morphologischen Progress nach Transplantation reagiert werden sollte. Es gibt hier einen dringenden Forschungsbedarf und die Notwendigkeit prospektiver Studien. Bei unklaren Fällen (z.B. widersprüchliche Befunde in Labor, klinischer Symptomatik und/oder nicht eindeutiger CT-Befund) kann aber die PET/CT in die Entscheidung über das weitere Vorgehen mit einbezogen werden. So kann die PET/CT beispielsweise Entscheidungshilfe zur Indikationsstellung einer Biopsie, einer Bestrahlung oder zur Durchführung von Verlaufskontrollen sein.

9.1.4. PET/CT im Follow-up

Zur Rolle der PET/CT im Follow-up nach autologer Transplantation gibt es keine Daten. Es liegt allerdings der Vergleich mit der Situation bei Erstrezidiv oder Progress nahe (siehe Kapitel 9.1.1. „PET/CT zur Diagnostik des Rezidivs“), ohne dass eine Vergleichbarkeit mit den in dieser Situation ebenfalls unzureichenden Daten gewährleistet wäre. Es wird aufgrund der unzureichenden Datenlage keine Empfehlung für diese Situation formuliert. Es besteht dringender Forschungsbedarf und die Notwendigkeit prospektiver Studien für diese Situation.

9.2. Therapie des Rezidivs

9.2.1. Transplantation

9.2.1.1. Patientenauswahl für eine Transplantation

9.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten bis 60 Jahre ohne schwere Begleiterkrankungen sollen bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.	
GRADE	(Rancea et al. 2013)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Langzeitnebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.8.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Patienten über 60 Jahre in gutem körperlichem Zustand und ohne schwere Begleiterkrankungen können bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.	
	Starker Konsens	

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Patienten mit spätem Rezidiv (mindestens ein Jahr) nach autologer Transplantation können mit einer zweiten autologen Transplantation behandelt werden.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 9.7.

Zwei randomisierte Studien (Linch et al. 1993; Schmitz et al. 2002), die auch in einem systematischen Review meta-analysiert wurden (Rancea et al. 2013), zeigten eine Überlegenheit der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie beim rezidivierten oder refraktären Hodgkin Lymphom. Die erste Studie wurde von der British National Lymphoma Investigation (BNLI) durchgeführt und verglich 2-3 Zyklen mini-BEAM (BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) mit BEAM gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. Die autologe Stammzelltransplantation stellte sich in Bezug auf ereignisfreies Überleben als überlegen heraus (53% gegenüber 10% nach drei Jahren) (Linch

et al. 1993). Die zweite Studie (HD-R1) wurde von der GHSG gemeinsam mit der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) durchgeführt. Patienten wurden zwischen 4 Zyklen konventioneller Chemotherapie (Dexa-BEAM) und 2 Zyklen Dexa-BEAM gefolgt von BEAM-Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation randomisiert. Die Endauswertung mit 144 auswertbaren Patienten zeigte, dass chemosensitive Patienten von der Hochdosischemotherapie profitieren (freedom from treatment failure [FFTF] nach drei Jahren 55% gegenüber 34%) (Schmitz et al. 2002).

Die Meta-Analyse zeigte, dass zwar das Gesamtüberleben im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie nicht signifikant verbessert werden konnte (HR 0.67, 95% CI 0.41 bis 1.07; 157 Patienten). Die autologe Stammzelltransplantation stellte sich jedoch in Bezug auf ereignisfreies Überleben als überlegen heraus (HR 0.55, 95% CI 0.35 bis 0.86). In diesen großen, prospektiven Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim rezidivierten oder progredienten Hodgkin Lymphom wurden nur Patienten bis 60 Jahre eingeschlossen (Schmitz et al. 2002; Josting et al. 2010; Linch et al. 1993). Für Patienten über 60 gibt es keine prospektiven Daten. Es sollen daher Patienten bis 60 Jahre mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt werden (vgl. auch 10.2.1.1 b). Patienten mit schweren Begleiterkrankungen wurden ebenfalls aus den Studien ausgeschlossen. Daher gilt diese Empfehlung nur für Patienten ohne schwere Begleiterkrankungen. Als schwere Begleiterkrankungen sind unter anderem zu verstehen: Eine zweite, aktive Krebserkrankung abgesehen von Basaliom oder cervikaler, intraepithelialer Neoplasie; instabile Angina pectoris; Herzinsuffizienz über New York Heart Association Grad II; schlecht eingestellter Diabetes mellitus; chronische Lungenerkrankung mit deutlich eingeschränkter Lungenfunktion; Herzinfarkt binnen der letzten Monate; Niereninsuffizienz mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion; aktive Infektion. Schwangerschaft oder Stillen ist eine grundsätzliche Kontraindikation für eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

Zu Empfehlung 9.8.

Durch demographische Veränderungen und verbesserte supportive Therapie können heute auch ältere Patienten (>60 Jahre) grundsätzlich einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation unterzogen werden. Eine monozentrische, retrospektive Analyse verglich die Therapieergebnisse der autologen Stammzelltransplantation von Patienten mit rezidiviertem oder progredientem Hodgkin-Lymphom über und unter 60 Jahre (Puig et al. 2011). Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren war 88% in der Gruppe der älteren und 84% in der Gruppe der jüngeren Patienten, wobei es nicht zu transplantationsassoziierten Todesfällen kam. Dahingegen berichtete eine größere, ebenfalls retrospektive Analyse der German Hodgkin Study Group (GHSG) von einem im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie unzureichendem Therapieergebnis der Hochdosistherapie bei älteren Patienten (Boll, Gorgen, et al. 2011). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer gründlichen Indikationsprüfung der Hochdosistherapie bei älteren Patienten unter Berücksichtigung des biologischen Alters und der Begleiterkrankungen. Sorgfältig ausgewählte Patienten (siehe auch Empfehlung 9.7.) über 60 Jahre können mit einer autologen Stammzelltransplantation behandelt werden.

Zu Empfehlung 9.9.

In einer retrospektive Analyse von 40 Lymphom-Patienten, die eine zweite autologe Stammzelltransplantation erhielten, war die behandlungsassoziierte Mortalität an Tag 100 11% und progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach 5 Jahren je 30% (Smith et al. 2008). In der Analyse waren 21 Hodgkin Lymphom Patienten enthalten; es

konnten keine Unterschiede zwischen den Hodgkin- und Non-Hodgkin Lymphom Patienten ermittelt werden. Patienten, die eine zweite Transplantation binnen eines Jahres nach der ersten erhielten, hatten ein unterlegenes 5-Jahres progressionsfreies Überleben (0%) gegenüber den Patienten, die mit mindestens einem Jahr Abstand zur ersten Transplantation die zweite Transplantation erhielten (32%). Unter Berücksichtigung der Limitationen einer retrospektiven, nicht randomisierten Analyse und der kleinen Fallzahl ist eine zweite autologe Stammzelltransplantation eine Alternative für Patienten mit spätem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation.

9.2.1.2. Reinduktionschemotherapie (Salvage-Therapie) vor Hochdosistherapie bei einer autologen Transplantation

9.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten <i>sollen</i> vor der Hochdosistherapie bei einer autologen Transplantation eine Reinduktionschemotherapie (Salvage-Therapie) erhalten.	
GRADE	(Schmitz et al. 2002)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Langzeitnebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Als Reinduktions (Salvage)-Therapie-Schema <i>sollten</i> Patienten vor der Hochdosistherapie zwei Zyklen zeitintensiviertes DHAP erhalten.	
GRADE	(Josting et al. 2002)	
not reported	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad 0	Patienten können vor der Hochdosistherapie statt DHAP eine Salvage-Therapie mit einem alternativen Schema erhalten, z.B. IGEV oder GDP.	
GRADE	(Santoro et al. 2007) for IGEV	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
GRADE	(Crump et al. 2014; Moccia et al. 2017) for GDP	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen	
⊕⊕⊕⊕ very low	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten sollen nach Salvagetherapie eine Hochdosistherapie plus autologe Stammzelltransplantation erhalten, und es sollen keine weiteren Therapien zwischengeschaltet werden.	
GRADE	(Josting et al. 2010)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ high	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten sollen , wenn sie durch die Salvage-Therapie mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreichen, zeitnah transplantiert werden.	
GRADE	(Josting et al. 2010; Rancea et al. 2013)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Langzeitnebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad O	Patienten mit Progress nach Salvage-Therapie können vor Hochdosischemotherapie eine alternative Salvage-Therapie mit nicht-kreuzresistenten Substanzen erhalten.	
GRADE	(Moskowitz et al. 2012)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Ereignisfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad O	Als eine mögliche Alternative zur Empfehlung 9.15. kann bei Progress nach Reduktions (Salvage)-Therapie eine Therapie mit Brentuximab Vedotin durchgeführt werden. *CAVE: Brentuximab Vedotin ist in dieser Situation nur zugelassen, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.	
GRADE	(Walewski et al. 2018)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	<p>Patienten mit Progress oder Rezidiv nach Reinduktions- (Salvage)therapie und Brentuximab vedotin sollten mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden.</p> <p>*CAVE: Zulassungsstatus beachten - Nivolumab ist nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV) zugelassen. Pembrolizumab ist in dieser Situation, nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT nicht in Frage kommt, zugelassen.</p>	
GRADE	(Chen et al. 2017; Chen, Zinzani, et al. 2019)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 9.10.

In der im Vergleich zur BNLI-Studie wesentlich größeren HD-R1-Studie, die einen Vorteil der autologen Transplantation gegenüber einer konventionellen Therapie zeigte (siehe auch Empfehlung 9.7), wurde eine Salvage-Chemotherapie mit Dexa-BEAM vor der eigentlichen Hochdosischemotherapie eingesetzt. Ferner ist heute die in der BNLI-Studie durchgeführte Knochenmarktransplantation aufgrund eines schlechteren Risiko/Nutzenverhältnisses als der peripheren Blutstammzelltransplantation unüblich. Stammzellen werden heute im Allgemeinen durch periphere Mobilisierung mittels Konditionierungs-(Salvage-)Therapie und folgende Apherese gewonnen. Mehrere Studien zeigen zudem, dass ein gutes Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie mit einem besseren progressionsfreien Überleben verbunden ist (s. Empfehlung 9.5.).

Eine Reinduktions (Salvage)-Therapie vor Hochdosischemotherapie ist daher als Standard anzusehen.

Zu Empfehlung 9.11.

Es gibt keinen internationalen Reinduktions-(Salvage-)Therapie Standard. Eine Reihe von Studien prüften verschiedene Salvage-Regime vor der Gabe der Hochdosischemotherapie. Obwohl Ansprechen und Toxizität der verschiedenen Reinduktions-(Salvage-)Therapien unterschiedlich sind, konnten vergleichende Analysen nur sehr eingeschränkt durchgeführt werden, da in den meisten Studien nur relativ wenige Patienten und unterschiedliche Populationen (z.B. rezidierte und refraktäre Patienten) untersucht wurden. Es gibt außerdem unseres Wissens keine Studie, in der die Effektivität und Toxizität verschiedener Salvage-Therapien direkt verglichen wurde. Deshalb sollte die Auswahl der Salvage-Therapie aufgrund von Verträglichkeit und Ansprechrate getroffen werden, um möglichst viele Patienten der folgenden Hochdosischemotherapie zuführen zu können. Das in der HD-R1-Studie verwendete Dexa-BEAM ist im Vergleich mit moderneren Schemata als zu nebenwirkungsreich und stammzelltoxisch anzusehen. Zwei Zyklen zeitintensiviertes DHAP (Dexamethason, Hochdosis Cytosin-Arabinosid [Ara-C], Cisplatin) stellten sich in einer prospektiven, multizentrischen Phase II Studie mit einer Ansprechrate von 89% als sehr effektiv und relativ nebenwirkungsarm heraus (nur in 48% aller Zyklen WHO Grad III oder IV-Toxizitäten; (Josting et al. 2002). Zeitintensiviertes DHAP wird daher als Standard empfohlen.

Zu Empfehlung 9.12.

Bei Kontraindikationen gegen ein im DHAP-Schema verwendetes Medikament kann auch ein alternatives Schema angewendet werden. Beispielsweise erscheint das IGEV-Schema (Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin) ein günstiges Ansprechen/Risiko-Profil zu haben (Ansprechrate 81%) (Santoro et al. 2007). Es wird als alternatives Schema empfohlen. Auch das GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin)-Schema scheint ein günstiges Risiko/Nebenwirkungsprofil aufzuweisen (Crump et al. 2014; Moccia et al. 2017). International wird basierend auf mehreren Phase II Studien (Moskowitz, Schoder, et al. 2015; Chen et al. 2015) auch Brentuximab vedotin, ggf. gefolgt von einer weiteren Polychemotherapie als Salvagetherapie verwendet. Es gibt aber keine randomisierten Studien zu diesem Thema und Brentuximab vedotin ist in Deutschland nicht als Ersttherapie im Rezidiv zugelassen.

Zu Empfehlung 9.13.

In der randomisierten HD-R2-Studie wurde eine zusätzliche, sequentielle Hochdosischemotherapie nach DHAP bestehend aus Hochdosis-Cyclophosphamid, Hochdosis-Methotrexat plus Vincristin und Hochdosis-Etoposid vor der Gabe von BEAM-Hochdosischemotherapie gegen alleiniges DHAP geprüft. Im intensivierten Arm der Studie war die durchschnittliche Therapiedauer deutlich länger, ferner waren Toxizitäten vom WHO Grad IV und Protokollverletzungen wesentlich häufiger. Die Mortalität war in beiden Armen ähnlich und es gab keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf FTF, progressionsfreies und Gesamtüberleben (Josting et al. 2010). Daraus folgt, dass Patienten nicht mit einer sequentiellen Hochdosistherapie zwischen Salvage-Therapie und Hochdosischemotherapie behandelt werden sollen. Stattdessen soll zeitnah mit der myeloablativen Hochdosischemotherapie fortgefahren und transplantiert werden. Dies gilt auch für Patienten, die nach z.B. 2 Zyklen DHAP keine komplette Remission erreicht haben (vgl. auch Empfehlung 9.2.1.2 e-h).

Zu Empfehlung 9.14.

In der HD-R2-Studie (Josting et al. 2010) zeigte sich, dass auch Patienten, die nach der Salvage-Therapie nur eine partielle Remission oder eine Krankheitsstabilisierung erreichten, sehr gute Ergebnisse mit der autologen Transplantation erzielten. Patienten, die mindestens eine Krankheitsstabilisierung nach der Salvagetherapie erreichen, sollen daher zeitnah mit der Hochdosischemotherapie behandelt und autolog transplantiert werden. Für Patienten mit progredienter Erkrankung unter Salvage-Therapie sollte ein individuelles Vorgehen gewählt werden (vgl. auch Empfehlungen 9.2.1.2 f-h).

Zu Empfehlung 9.15.

Es gibt keinen Standard, wie Patienten therapiert werden sollen, die auf eine Salvage-Therapie nicht mindestens eine Stabilisierung des Krankheitsbildes (stable disease, SD) erreichen. Eine mögliche Strategie ist die Gabe einer zweiten Salvage-Therapie vor Hochdosistherapie bestehend aus nicht kreuzresistenten Substanzen (Brandwein et al. 1990; Stewart et al. 1991; Moskowitz et al. 2012) (z.B. GVD [Gemcitabin, Vinorelbin, liposomales Doxorubicin] nach ICE [Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid] oder IGEV [Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin] nach DHAP [Dexamethason, Hochdosis Ara-C, Cisplatin]). Dadurch sollte die Hochdosischemotherapie aber möglichst wenig verzögert werden.

Zu Empfehlung 9.16.

Alternativ zur Empfehlung 9.15. (alternative Salvage-Therapie nach progredienter Erkrankung unter der ersten Salvage-Therapie) kann bei progredienter Erkrankung unter Salvage-Therapie die Gabe von Brentuximab Vedotin erfolgen, um eine anschließende Hochdosischemotherapie zu ermöglichen. Hintergrund dieser Empfehlung sind die schlechten Therapieergebnisse bei Patienten mit progredienter Erkrankung nach Salvagetherapie und die hohen Ansprechraten mit Brentuximab vedotin in einer Phase I und einer Phase II-Studie bei rezidierten Hodgkin-Lymphom Patienten (Chen et al. 2010; Younes et al. 2012a), sowie die Ergebnisse einer Phase IV-Studie, in der auch Patienten mit Progress nach Salvagetherapie behandelt wurden (Walewski et al. 2018). In letzterer Studie wurden 60 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem HL eingeschlossen, die mindestens eine systemische Therapie gehabt hatten und nicht für eine Polychemotherapie geeignet waren. Es wurde eine Ansprechrate (PR+CR) von 50% erreicht und 47% der Patienten erhielten im Verlauf eine Stammzelltransplantation. Analysen aus Phase I-Studien (Forero-Torres et al. 2012) und retrospektive Daten, die bei nicht transplantierten Patienten, die mit Brentuximab vedotin behandelt wurden, erhoben wurden, kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Sasse et al. 2013; Zinzani et al. 2015; Gibb et al. 2013). All diese Daten deuten darauf hin, dass sich die schlechten Ergebnisse bei Patienten mit progredienter Erkrankung nach Salvagetherapie durch eine zwischengeschaltete Therapie mit Brentuximab vedotin vor der Hochdosistherapie verbessern, wenn mit Brentuximab vedotin ein Ansprechen erreicht wird. Hier ist aber unbedingt zu beachten, dass Brentuximab Vedotin nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien nur zugelassen ist, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt. Auch hier ist auf eine möglichst geringe Verzögerung der Hochdosischemotherapie zu achten, insbesondere, da das maximale Ansprechen auf Brentuximab vedotin im Durchschnitt nach vier Zyklen zu erwarten ist und ein erneuter Progress nicht abgewartet werden sollte (Younes et al. 2012a).

Zu Empfehlung 9.17.

In einer Phase II Studie mit Pembrolizumab für Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom wurden 81 Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Salvagetherapie und Brentuximab behandelt (Chen et al. 2017; Chen, Zinzani, et al. 2019). Die Gesamtansprechrate (CR+PR) war 64,2 % bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil. Nach 2 Jahren betrug das Gesamtüberleben für diese Kohorte 90,6%, das progressionsfreie Überleben 18,2% sodass Pembrolizumab nach Progress oder Rezidiv nach Salvagetherapie und Brentuximab vedotin angewendet werden sollte. Pembrolizumab ist (unter anderem) beim Hodgkin Lymphom, nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT nicht in Frage kommt, zugelassen.

9.2.1.3. Hochdosismotherapie bei einer autologen Transplantation

9.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten sollen im Rahmen einer Hochdosismotherapie vor der autologen Transplantation mit dem BEAM (BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) Schema behandelt werden.	
GRADE	(Linch et al. 1993; Schmitz et al. 2002)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Langzeitnebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad 0	Hochrisiko-Patienten können mit einer Doppeltransplantation mit BEAM als erstem und TAM (Total body irradiation [Ganzkörperbestrahlung], Ara-C [Cytarabin], Melphalan) oder BAM (Busulfan, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) als zweitem Hochdosisschema konsolidierend behandelt werden (siehe auch Kapitel 9.2.1.4 „Konsolidierungstherapie nach (erster) Transplantation bei Hochrisikopatienten“).	
GRADE	(Morschhauser et al. 2008; Devillier et al. 2012; Sibon et al. 2016)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Langzeitnebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Konsens	

Zu Empfehlung 9.18.

Zwei randomisierte Studien zeigten eine Überlegenheit der Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie beim rezidivierten oder refraktärem Hodgkin Lymphom: Die erste Studie wurde von der British National Lymphoma Investigation (BNLI) durchgeführt und verglich 2-3 Zyklen mini-BEAM (BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) mit BEAM gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. Die autologe Stammzelltransplantation stellte sich im Bezug auf ereignisfreies Überleben als überlegen heraus (53% gegenüber 10% nach drei Jahren) (Linch et al. 1993). Die zweite Studie (HD-R1) wurde von der GHSG gemeinsam mit der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) durchgeführt. Patienten wurden zwischen 4 Zyklen konventioneller Chemotherapie (Dexa-BEAM) und 2 Zyklen Dexa-BEAM gefolgt von BEAM-Hochdosismotherapie und autologer Stammzelltransplantation randomisiert. Die Endauswertung mit

144 auswertbaren Patienten zeigte, dass chemosensitive Patienten von der Hochdosischemotherapie profitieren (freedom from treatment failure [FFTF] nach drei Jahren 55% gegenüber 34%) (Schmitz et al. 2002).

Beide randomisierte, klinische Studien, die einen Vorteil der autologen Transplantation gegenüber einer konventionellen Therapie zeigten, setzten BEAM als Hochdosisschema vor Transplantation ein. BEAM ist daher als Hochdosisschema zu bevorzugen.

Kleinere, nicht randomisierte Studien prüften auch andere Hochdosisschema mit im historischen Vergleich zum Teil guten Erfolgsraten und geringer Toxizität. Es gibt jedoch keine randomisierten Studien, die Effizienz und Toxizität dieser Schemata vergleichen. Sie sollten daher nicht routinemäßig verwendet werden. In begründeten Ausnahmefällen (z.B. Kontraindikation gegen eine der in BEAM verwendeten Substanzen) kann aber auf ein alternatives Schema wie z.B. CBV (Cyclophosphamid, BCNU [Carmustin], VP-16 [Etoposid]) (Reece et al. 1995) oder Etoposid plus Melphalan (Crump et al. 1993) ausgewichen werden.

Zu Empfehlung 9.19.

Die Doppeltransplantation wurde in der prospektiven, multizentrischen, nicht randomisierten H96 Studie der Société Française de Greffe de Moelle (SFGM) und der Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) geprüft (Morschhauser et al. 2008; Sibon et al. 2016). 150 Hochrisiko-Patienten (primär refraktäre Erkrankung oder ≥ 2 der folgenden Risikofaktoren beim ersten Rezidiv: Frührezidiv, Stadium III oder IV bei Rezidiv, Rezidiv in zuvor bestrahltem Bereich) und 95 Patienten mit intermediärem Risiko (ein Risikofaktor bei Rezidiv) wurden mit Einzel- oder Doppeltransplantation behandelt. Hochrisikopatienten erhielten CBV-Mx (Cyclophosphamid, BCNU [Carmustin], VP-16 [Etoposid], Mitoxantron) oder BEAM als erstes und TAM (Total body irradiation [Ganzkörperbestrahlung], Ara-C [Cytarabin], Melphalan) oder BAM (Busulfan, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) als zweites Hochdosisschema. Patienten mit intermediärem Risiko wurden mit BEAM konditioniert. In der intent-to-treat Analyse war das 5-Jahres-Gesamtüberleben 85% für Intermediär- und 57% für Hochrisikopatienten. Das Therapieergebnis bei Hochrisikopatienten ist damit deutlich besser als historische Vergleichsdaten. Hochrisiko-Patienten scheinen also von der Doppeltransplantation zu profitieren (Morschhauser et al. 2008). Es gibt dafür allerdings keine Evidenz aus randomisierten Studien. Die vergleichsweise guten Ergebnisse mit der Doppeltransplantation blieben auch im Langzeitverlauf stabil (Sibon et al. 2016) und wurden in einer großen, retrospektiven Analyse bestätigt (Devillier et al. 2012). In der AETHERA-Studie zur Konsolidierung mit Brentuximab vedotin wurden auch einige Patienten mit Doppelhochdosistherapie behandelt, so dass bei Höchststrisikopatienten im Rahmen einer individuellen Therapieentscheidung auch nach Doppelhochdosistherapie eine Konsolidierung mit Brentuximab vedotin erfolgen kann. Nach heutigem Kenntnisstand sind die in der H96 benutzten Risikofaktoren aber nicht gut zur Identifikation von Hochrisiko-Patienten geeignet. Eine neuere, größere Analyse (Brockelmann et al. 2017) mit dem Ziel der Identifizierung von Risikofaktoren ermittelte folgende Faktoren: Stadium IV bei Rezidiv, primärer Progress (Rezidiv ≤ 3 Monate), ECOG ≥ 1 , Bulk ≥ 5 cm und schlechtes Ansprechen auf die Salvagetherapie, wobei 3 bis 5 Risikofaktoren eine Gruppe mit ganz besonders hohem Risiko definieren (siehe auch 9.2.1.4).

9.2.1.4. Konsolidierungstherapie nach (erster) Transplantation bei Hochrisikopatienten

9.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Hochrisiko-Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms sollten eine Konsolidierungstherapie (Doppelhochdosis und/oder Brentuximab vedotin) erhalten.	
GRADE	(Moskowitz, Nademanee, et al. 2015; Moskowitz et al. 2018)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Hochrisiko-Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms mit mindestens 2 Risikofaktoren sollen eine Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin erhalten.	
GRADE	(Moskowitz, Nademanee, et al. 2015; Moskowitz et al. 2018)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Konsens	

9.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Nach (Doppel-)Hochdosischemotherapie sollte eine konsolidierende Bestrahlung von Resten erfolgen.	
GRADE	(Josting et al. 2010)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 9.20.und 9.21.

In den letzten Dekaden wurde eine Reihe von Risikofaktoren untersucht, deren Vorliegen eine schlechte Heilungsrate bei Rezidiv eines Hodgkin-Lymphoms anzeigen sollte. Verschiedene Analysen kamen hierbei zu unterschiedlichen Risikofaktoren und Wichtungen, wobei in allen Analysen insbesondere ein primärer Progress (Rezidiv ≤ 3 Monate) mit einem schlechten Therapieergebnis vergesellschaftet war. Die aktuellste Analyse zu diesem Thema identifizierte aus den Daten von 1045 Hodgkin Lymphom Patienten ein Stadium IV bei Rezidiv, primären Progress (Rezidiv ≤ 3 Monate), ECOG ≥ 1 , Bulk ≥ 5 cm und schlechtes Ansprechen auf die Salvagetherapie als unabhängige Risikofaktoren (Brockelmann et al. 2017) für das PFS und OS. Dabei zeigten diese einzelnen Risikofaktoren einen ähnlichen Einfluss auf das PFS in der multivariaten Analyse. Unterschiedliche Konsolidierungsschemata wurden in den letzten Jahren untersucht, um die Heilungsrate von Hochrisikopatienten zu verbessern.

In der prospektiven, randomisierten Phase III AETHERA-Studie erhielten 329 Patienten mit Hochrisiko-Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms, hier definiert als das Vorliegen von mindestens einem der drei Risikofaktoren primär refraktäre Erkrankung (fehlende komplette Remission nach Therapie per lokaler Entscheidung), Frührezidiv (< 12 Monate) oder Extranodalbefall bei Initiierung der Salvagetherapie (Moskowitz, Schoder, et al. 2015) eine Therapie mit Brentuximab vedotin über 16 dreiwöchentliche Zyklen oder Placebo. Im unabhängigen Review war das mediane progressionsfreie Überleben 42,9 Monate in der Brentuximab vedotin-Gruppe, während es nur 24,1 Monate in der Placebo-Gruppe betrug. In Subgruppen-Analysen zeigte sich ein konsistenter Benefit hinsichtlich des PFS bei allen analysierten Faktoren, wobei insbesondere Patienten mit mehr als einem der Risikofaktoren primär refraktäre Erkrankung oder Rezidiv < 12 Monate, partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung als bestes Ansprechen auf die letzte Salvagetherapie vor Hochdosischemotherapie, Extranodalbefall bei Rezidiv vor Salvagetherapie, B-Symptome bei Rezidiv vor Salvagetherapie, zwei oder mehr vorherige Salvagetherapien zu profitieren schienen. Daher sollen Patienten mit mehr als einem Risikofaktor nach Hochdosischemotherapie eine Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin erhalten. Bezüglich der Evaluation des Risikos eines individuellen Patienten sollten nicht nur die in der AETHERA-Studie untersuchten Risikofaktoren berücksichtigt werden, da diese Risikofaktoren für die AETHERA-Studie ausgewählt wurden, als die Analyse von (Brockelmann et al. 2017) noch nicht zur Verfügung stand. Stattdessen sollten auch die in der bisher in diesem Zusammenhang größten Risikofaktor-Analyse erhobenen Risikofaktoren Stadium IV bei Rezidiv, primärer Progress (Rezidiv ≤ 3 Monate), ECOG ≥ 1 , Bulk ≥ 5 cm und schlechtes Ansprechen auf die Salvagetherapie einbezogen werden (Brockelmann et al. 2017), da diese Risikofaktoren in einer großen Kohorte mit Test- und Validierungsset etabliert wurden. Bisher wurde kein Überlebensvorteil für die Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin gegenüber Placebo nachgewiesen (40 Patienten in der Brentuximab vedotin-Gruppe und 37 Patienten in der Kontrollgruppe nach 5 Jahren verstorben). Dies ist allerdings aufgrund des Cross-Overs der Placebo-Patienten bei Rezidiv auch nicht zu erwarten, 86,5% der Patienten im Kontrollarm mit erneutem Rezidiv erhielten Brentuximab vedotin. Der PFS-Vorteil bleibt aber auch im weiteren Verlauf stabil, was auf eine höhere Langzeit-Heilungsrate mit der Brentuximab vedotin-Konsolidierung im Vergleich zu Placebo hindeutet (HR, 0.521; 95% CI 0.379-0.717) (Moskowitz et al. 2018). Insbesondere vor dem Hintergrund des bisher nicht gezeigten Überlebensvorteils ist es aber wichtig, dass Patienten ausführlich über den möglichen Nutzen und mögliche Nebenwirkungen einer Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin aufgeklärt werden. Eine finale Analyse des Gesamtüberlebens ist für 2020 geplant (Moskowitz et al. 2018). Brentuximab vedotin ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit

CD30+ Hodgkin Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation.

Zu Empfehlung 9.22.

In der großen, prospektiven HD-R2-Studie für Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom erhielten Patienten bei Vorliegen von Resten nach Therapieabschluss eine Bestrahlung, dies waren 10% der Gesamtpatienten (Josting et al. 2010). Da Patienten mit erneutem Rezidiv nach Therapie eine schlechte Prognose haben, sollten Patienten mit Tumoresten nach Therapieabschluss eine konsolidierende Bestrahlung erhalten, um das Rezidivrisiko zu senken. In den aktuellen Leitlinien der International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) (Specht et al. 2014) wird eine Dosis von 30-36Gy empfohlen, wenn nach Hochdosischemotherapie eine Bestrahlung erfolgt. Wichtig ist, dass durch die Bestrahlung eine eventuelle Konsolidierungstherapie nicht verzögert wird.

9.2.1.5. Restaging nach autologer Transplantation

Nach Therapieende erfolgt ein Restaging des Patienten, um das Therapieansprechen festzustellen. Obligatorische Untersuchungen des Restagings enthalten:

- Anamnese
- Physikalische Untersuchung des Patienten
- Labordiagnostik, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Differentialblutbild, Klinische Chemie (Gamma-GT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure), Alkalische Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH)
- Einmalige Computertomographie (zu Computertomographie im Follow-up, siehe Kapitel [11](#) zu Nachsorge)

Gegebenenfalls sind zusätzliche Untersuchungen (PET/CT; Sonographie des Abdomens, Kernspintomographie, Szintigraphie, Knochenmarkpunktion; Röntgenuntersuchung etc.) je nach ursprünglichem Befall und klinischer Notwendigkeit möglich.

9.2.2. Alternativtherapie zur Transplantation

9.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad 0	Ausgewählte Patienten mit lokalisiertem Spätrezidiv ohne B-Symptome und in gutem Allgemeinzustand können alternativ zur autologen Transplantation mit Bestrahlung behandelt werden.	
GRADE	(Josting et al. 2005)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad O	Patienten mit Rezidiv nach alleiniger Bestrahlung können alternativ mit intensiver, konventioneller Chemotherapie (z.B. BEACOPP ^{eskaliert} für Patienten unter 60) und ggf. Bestrahlung von Resten behandelt werden.	
GRADE	(Ruffer et al. 2005)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad B	Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sollten mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden.	
GRADE	Für Bestrahlung (Josting et al. 2005)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Gesamtüberleben	
not reported	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
GRADE	Für Chemotherapie (Gemcitabin) (Santoro et al. 2000)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Gesamtüberleben	
not reported	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
GRADE	Für BV (Younes et al. 2012a; Chen et al. 2016)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	<p>Patienten mit Rezidiv nach einer Brentuximab Vedotin-Therapie, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sollten mit einem anti-PD1-Antikörper* behandelt werden.</p> <p>*CAVE: Zulassungsstatus beachten - Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, auf Kinder und Jugendliche sowie auf eine frühere Therapiesituation in der Behandlung Erwachsener zugelassen.</p>	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low not reported ⊕⊕⊕⊕ low not reported	(Armand et al. 2018; Chen, Zinzani, et al. 2019) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 9.23.

Josting und Kollegen untersuchten retrospektiv Behandlungserfolg und prognostische Faktoren bei 100 Patienten mit Rezidiv oder Progress, die mit alleiniger Strahlentherapie behandelt wurden (Josting et al. 2005). B-Symptome, fortgeschrittenes Stadium bei Rezidiv/Progress und schlechter Karnofsky-Status waren ungünstige Risikofaktoren. Bei Patienten mit lokalisiertem Befall bei Rezidiv/Progress war die Dauer der ersten Remission ein signifikanter günstiger Risikofaktor. Eine alleinige Strahlentherapie kann bei Patienten mit lokalisiertem Spätrezidiv, die in gutem Allgemeinzustand sind und keine B-Symptome haben, in Betracht kommen. Dies gilt insbesondere für Patienten, die im frühen Stadium eine alleinige Chemotherapie (z.B. im Rahmen der HD16-Studie) erhalten haben und ein spätes, lokalisiertes Rezidiv bekommen.

Zu Empfehlung 9.24.

Es gibt heute nur noch wenige Patienten, die als Primärtherapie eine alleinige Strahlentherapie erhielten. Diese können aber im Rezidiv erfolgreich mit konventioneller Chemotherapie behandelt werden. Die German Hodgkin Study Group berichtete in einer retrospektiven Analyse über den Einsatz von COPP/ABVD (Cyclophosphamid, Oncovin, Procarbazin, Prednison/Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) oder BEACOPP bei initialer Extended-Field Bestrahlung im Frühstadium mit einem Gesamtüberleben von 89% bei einem medianen Follow-up von 45 Monaten (Ruffer et al. 2005). BEACOPP war in der multivariaten Analyse COPP/ABVD überlegen. Daher können Patienten mit Rezidiv nach alleiniger Bestrahlung mit intensiver, konventioneller Chemotherapie und ggf. Bestrahlung von Resten behandelt werden.

Zu Empfehlung 9.25.

Es gibt keinen Standard für rezidivierte oder refraktäre Patienten, die nicht für eine (erste autologe, zweite autologe oder allogene) Transplantation geeignet sind oder diese nicht wünschen. Es empfiehlt sich für dieses Patientenkollektiv ganz besonders der Einschluss in klinische Studien. Das Antikörper-Toxin-Konjugat Brentuximab Vedotin erbrachte in einer Phase I-Dosiseskalationsstudie mit 42 Patienten und in einer

Phase II-Studie mit 102 Patienten mit nach autologer Transplantation rezidiviertem Hodgkin Lymphom beeindruckende Ansprechraten bei guter Verträglichkeit (Chen et al. 2010; Chen et al. 2016; Younes et al. 2012a). Vergleichsweise gute Ergebnisse wurden mit Brentuximab vedotin auch in einer Phase IV-Studie für transplantationsnaive Patienten erzielt ((Walewski et al. 2018), hier betrug das mediane PFS 4,8 Monate (siehe auch 9.16.). Brentuximab vedotin ist zugelassen für Patienten mit Rezidiv nach autologer Transplantation oder mindestens zwei Chemotherapien, sofern sie nicht für eine autologe Transplantation geeignet sind. Brentuximab vedotin sollte bei Verfügbarkeit im Rezidiv bei transplantationsnaiven Patienten, die nicht für eine autologe Transplantation geeignet sind, eingesetzt werden. In palliativer Therapieintention werden ferner lokale Strahlentherapie (Josting et al. 2005), Gemcitabin (Santoro et al. 2000) und Vinca-Alkaloide (Devizzi et al. 1994; Little et al. 1998) sowie weitere Chemotherapeutika (Moskowitz et al. 2013) allein oder in Kombination mit Steroiden eingesetzt. Gemcitabin und manche Vinca-Alkaloide sind allerdings nicht für die Therapie des Hodgkin Lymphoms zugelassen ("off-label use").

Zu Empfehlung 9.26.

In einer Phase II Studie mit Pembrolizumab für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom wurden 81 Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Salvagetherapie und Brentuximab behandelt (Chen, Zinzani, et al. 2019). Die Gesamtansprechrate (CR+PR) war 64,2 % bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil mit einem medianen PFS von 11,1 Monaten (95% CI, 7,6-13.8 Monate). Diese Ergebnisse sind im retrospektiven Vergleich besser als das, was mit anderen Therapieoptionen erreicht werden kann, so dass ein anti-PD1-Antikörper nach Progress oder Rezidiv nach Brentuximab vedotin angewendet werden sollte. Pembrolizumab ist (unter anderem) bei Hodgkin Lymphom nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab vedotin, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, zugelassen.

9.2.3. Rezidiv nach Transplantation

9.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation <i>sollten</i> mit Brentuximab vedotin behandelt werden.	
GRADE	(Chen et al. 2016; Younes et al. 2012a)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation und Brentuximab vedotin sollten mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden. *CAVE: Zulassungsstatus beachten - Pembrolizumab ist in dieser Situation, nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT nicht in Frage kommt, zugelassen. Nivolumab ist zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL bei Erwachsenen nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV angezeigt.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low not reported ⊕⊕⊕⊕ low not reported	(Armand et al. 2018; Chen, Zinzani, et al. 2019) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 9.27.

Das Antikörper-Toxin-Konjugat Brentuximab Vedotin erbrachte in einer Phase II-Studie mit 102 Patienten mit nach autologer Transplantation rezidiviertem Hodgkin Lymphom eine hohe Ansprechrate von 75% bei guter Verträglichkeit (Younes et al. 2012a). In einem 5-Jahres-Update der Studie betrug das mediane PFS 9,3 Monate und das mediane OS 40,5 Monate (Chen et al. 2016). Daher sollten Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation mit Brentuximab vedotin behandelt werden.

Zu Empfehlung 9.28.

In einer Phase II Studie mit Nivolumab wurden unter anderem Patienten mit Rezidiv nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt. Bei 66,3% der Patienten wurde bei guter Verträglichkeit ein Tumoransprechen dokumentiert (Younes et al. 2016). Die 12-Monats OS-Rate war 95%, und das mediane PFS betrug 14.7 Monate (Armand et al. 2018). Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Phase II Studie mit Pembrolizumab, Hier wurden 210 Patienten behandelt, von denen 129 im Vorfeld in verschiedener Reihenfolge eine autologe Transplantation und Brentuximab vedotin erhalten hatten. Die Ansprechrate bei allen Patienten betrug in dieser Studie 69% (Chen et al. 2017). Die 24-Monats OS und PFS-Raten in der Gesamtstudie waren 90.9% und 31.3% (Chen, Zinzani, et al. 2019). Nach längerer Verlaufsbeobachtung lag das mediane PFS mit 14.7 Monaten (95% CI, 11.3-18.5 Monate) für Nivolumab und 13.7 Monaten (95% CI, 11.1-17.0) für Pembrolizumab bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil deutlich höher als mit anderen Substanzen im retrospektiven Vergleich in dieser Situation. Daher sollten Patienten mit Rezidiv nach autologer Transplantation und Brentuximab vedotin eine Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab erhalten. Beide Medikamente sind in dieser Situation zugelassen.

9.2.3.1. Stellenwert der allogenen Transplantation im Rezidiv

9.29.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Transplantation geplant ist, sollen nicht mit einer myeloablativen Konditionierung behandelt werden.	
GRADE	(Akpek et al. 2001; Gajewski et al. 1996; Genadieva–Stavrik et al. 2016; Martino et al. 2016; Milpied et al. 1996)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad O	Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom können , wenn sie bereits autolog transplantiert wurden oder nicht autolog transplantiert werden können, mit der letzten Therapie mindestens eine partielle Remission erreicht haben und in gutem Allgemeinzustand sind, mit einer dosisreduzierten Konditionierung gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt werden. Es empfiehlt sich für diese Patienten ganz besonders der Einschluss in klinische Studien.	
GRADE	(Gauthier et al. 2017b; Gauthier et al. 2018; Gayoso et al. 2016; Genadieva–Stavrik et al. 2016; Giaccone et al. 2017; Lacerda et al. 2017; Mariotti et al. 2018; Martino et al. 2016; Rashidi, Ebadi, and Cashen 2016)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein HLA-gematchter Geschwisterspender vorliegt, können auch mit nicht verwandtem Spender oder haploidentischem Spender transplantiert werden.	
GRADE	(Bachanova et al. 2015; Gauthier et al. 2017b; Gauthier et al. 2018; Gayoso et al. 2016; Lacerda et al. 2017; Mariotti et al. 2018; Martino et al. 2016; Messer et al. 2014)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 9.29.

Aufgrund des jungen Alters der meisten Hodgkin Patienten wurde die allogene Stammzelltransplantation beim rezidivierten oder progredienten Hodgkin Lymphom geprüft. Randomisierte Studien liegen hierzu allerdings nicht vor. Die myeloablative allogene Stammzelltransplantation zeigte eine hohe behandlungsassoziierte Mortalität bei unbefriedigender Krankheitskontrolle (Akpek et al. 2001; Gajewski et al. 1996; Genadieva-Stavrik et al. 2016; Martino et al. 2016; Milpied et al. 1996). Sie soll daher nicht verwendet werden.

Zu Empfehlung 9.30.

Die Sicherheit der allogenen Stammzelltransplantation konnte durch den Einsatz von Protokollen mit reduzierter Intensität (reduced-intensity allogenic stem cell transplantation, RIC-allo) verbessert werden. Laut einer retrospektiven Analyse von 168 Patienten wurde die Rate der transplantationsassoziierten Mortalität nach drei Jahren von 48% mit myeloablativer auf 24% mit RIC-Konditionierung gesenkt (Sureda et al. 2008). Leider sind die Langzeitergebnisse der derzeit verfügbaren prospektiven und retrospektiven RIC-allo-Studien in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben dennoch enttäuschend (Gauthier et al. 2017b; Gauthier et al. 2018; Gayoso et al. 2016; Genadieva-Stavrik et al. 2016; Giaccone et al. 2017; Lacerda et al. 2017; Mariotti et al. 2018; Martino et al. 2016; Rashidi, Ebadi, and Cashen 2016). Sie demonstrieren aber, dass die allogene Transplantation beim rezidivierten Hodgkin Lymphom grundsätzlich zur Heilung führen kann. Die besten Ergebnisse wurden bei Patienten mit chemosensitiver Erkrankung in gutem Allgemeinzustand erzielt. Diese beiden positiven Prädiktoren wurden auch in einer großen, retrospektiven Analyse (Robinson et al. 2009) und der prospektiven HDR-ALLO Phase II Studie mit 92 Patienten bestätigt (Sureda et al. 2012). Randomisierte Studien, welche die dosisreduzierte allogene Transplantation mit anderen Strategien verglichen, existieren nicht. Zurzeit ergibt sich somit kein klarer Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation bei der Therapie des rezidivierten Hodgkin Lymphoms. Die allogene Stammzelltransplantation ist aber für Patienten, die nicht oder nicht mehr autolog transplantiert werden können, eine potentiell kurative Therapieoption. Patienten mit therapiesensitiver Erkrankung in gutem Allgemeinzustand, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht oder

nicht mehr in Frage kommt, können daher mit einer allogenen Stammzelltransplantation mit RIC-Konditionierung behandelt werden. Es empfiehlt sich für dieses Patientenkollektiv ganz besonders der Einschluss in (nicht notwendigerweise auf Hodgkin Lymphom-Patienten beschränkte) klinische Studien.

Zu Empfehlung 9.31.

Die Ergebnisse der allogenen Transplantation mit nichtverwandtem Spender bei Hodgkin Lymphom scheinen ähnlich zu denen mit verwandten Spendern zu sein (Sureda et al. 2008; Robinson et al. 2009; Peggs et al. 2005) eingeschlossen in (Martino et al. 2016; Gauthier et al. 2017b). Progressionsfreies und Gesamtüberleben sind in den publizierten Studien vergleichbar (Sureda et al. 2008; Peggs et al. 2005). Ferner wurden mit haploidentischen Spendern und Nabelschnurblut bei einigen Patienten vergleichsweise gute Ergebnisse erzielt (Bachanova et al. 2015; Gauthier et al. 2017a; Gauthier et al. 2018; Gayoso et al. 2016; Lacerda et al. 2017; Mariotti et al. 2018). In einem systematischen Review konnte keine Unterlegenheit eines bestimmten Spender-typs identifiziert werden (Messer et al. 2014). Daher können Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein HLA-gematchter Geschwisterspender gefunden werden kann, auch mit nicht verwandtem oder haploidentischem Spender transplantiert werden.

10. Verhalten vor, während und nach der Erkrankung und Fertilitätsprotektion

Autoren der Hintergrundtexte: **Sven Borchmann**, Carolin Bürkle, Karolin Behringer, Stefanie Kreissl, Patrick Jahn, Jens Ulrich Ruffer, Ulrike Holtkamp, Birgit Leibbrand, Jörn Rüssel, Peter Borchmann

Verweis auf:

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.1, 2017, AWMF Registernummer: 032/054OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> (Zugriff am 05.08.2019)

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> (Zugriff am 05.08.2019)

10.1. Ernährung

Verweis auf:

Ernährung von Tumorpatienten gemäß Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) - und The European Society for Clinical Nutrition and Metabolismus (ESPEN) - Leitlinien (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/073-006.html>).

„Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:357–388 DOI 10.1007/s00103-010-1028-9 Online publiziert: 20. März 2010 © Springer-Verlag 2010) (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Immunsuppr_Rili.html).

10.2. Alternative Heilmethoden

10.1.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Alle Patienten sollten befragt werden, ob sie komplementäre und/oder alternative Therapien in Anspruch nehmen. Patienten, die solche Verfahren einsetzen, sollen auf mögliche Risiken und ggf. auf Interaktionen mit Standardtherapien hingewiesen werden.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 10.1.

Der Arzt sollte den Patienten auf Nutzung und Einnahme von komplementärmedizinischen und alternativmedizinischen Therapien ansprechen. Wenn möglich, soll der Arzt auf Risiken, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen hinweisen oder für den Patienten entsprechende Informationsstellen oder Ansprechpartner bereithalten.

10.3. Sport

10.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Sportliche Aktivität <i>sollte</i> während und nach der Behandlung angeboten werden.	
GRADE	(Knips et al. 2019)	
⊕⊕⊕⊕ low	Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Lebensqualität	
⊕⊕⊕⊕ low	Körperliche Funktion	
⊕⊕⊕⊕ low	Depression	
⊕⊕⊕⊕ very low	Angst	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Fatigue	
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen (SAE)	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 10.2.

Die Ergebnisse eines aktualisierten systematischen Reviews (Knips et al. 2019), in das 18 randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 1892 Teilnehmern mit unterschiedlichen hämatologischen Erkrankungen eingingen, zeigten einen positiven Effekt körperlicher Betätigung auf verschiedene Endpunkte. So führte körperliche Betätigung zu geringerem Ausmaß an Fatigue (9 Studien mit 826 Teilnehmern, SDM = 0.31, 95% CI: 0.13 bis 0.48) und möglicherweise auch Depressionen (6 Studien mit 445 Teilnehmern, SDM = 0.19, 95% CI: 0.00 bis 0.38) und Nebenwirkungen (6 Studien mit 435 Teilnehmern, RR = 1.39, 95% CI: 0.94 bis 2.06), sowie einer möglichen verbesserten Lebensqualität (8 Studien mit 1259 Teilnehmern, SDM = 0.11, 95% CI = -0.03 bis 0.24) und verbesserten körperlichen Funktionen (8 Studien mit 1329 Teilnehmern, SDM = 0.15, 95% CI: -0.01 bis 0.32). Es besteht allerdings weiterhin eine Notwendigkeit an größeren Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen, vor allem, um die Frage nach einem Einfluss auf das Gesamtüberleben beurteilen zu können (eine eingeschlossene Studie, RR=0.67, p=0.112, 105 Teilnehmer). Alternativ berichteten sechs Studien (1172 Teilnehmer) die Anzahl verstorbener Patienten, es wurde kein Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe entdeckt (RR = 1.10; 95% CI: 0.79 to 1.52), das Vertrauen in die Evidenz ist jedoch aufgrund der geringen Eventrate niedrig (Knips et al. 2019).

10.4. Supportivtherapie

10.4.1. Infektionsprophylaxe

10.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
	Die prophylaktische Gabe von Antibiotika erfolgt in Abhängigkeit von dem geplanten Chemotherapieschema:	
Empfehlungsgrad B	1. ABVD: eine prophylaktische Antibiotika-Gabe sollte nicht routinemäßig empfohlen werden	
GRADE	(Gafer-Gvili et al. 2012)	
⊕⊕⊕⊕ high	Mortalität	
⊕⊕⊕⊖ moderate	Febrile Patienten	
⊕⊕⊕⊕ high	Bakteriämie	
	Starker Konsens	
EK	2. BEACOPP ^{eskaliert} : Eine Antibiotika-Prophylaxe mit Cotrim soll für die Gesamtdauer der Therapie gegeben werden. Zusätzlich sollte eine Prophylaxe mit einem Fluorchinolon der Gruppe 2 oder 3 während Aplasiephasen gegeben werden.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 10.3.

Da während der Therapie mit ABVD nicht mit einer schweren Neutropenie zu rechnen ist, sollte eine prophylaktische Gabe von Antibiotika nicht routinemäßig durchgeführt werden. Während der Therapie mit BEACOPP^{eskaliert} soll eine Antibiotika-Prophylaxe mit Cotrim (Hughes 1987) und in der Aplasiephase zusätzlich mit einem Fluorchinolon (der Gruppe 2 oder 3) verabreicht werden. In großen randomisierten Placebo-kontrollierten Studien konnte die prophylaktische Therapie mit Levofloxacin während einer chemotherapie-induzierten Neutropenie, die Rate fieberhafter Infekte senken (Cullen and Bajjal 2009; Cullen et al. 2005; Leibovici et al. 2006; Gafer-Gvili, Fraser, Paul, and Leibovici 2005; Gafer-Gvili, Fraser, Paul, van de Wetering, et al. 2005; Gafer-Gvili et al. 2007; van de Wetering et al. 2005). Diese Ergebnisse zeigten sich auch in der aktualisierten Meta-Analyse (Gafer-Gvili et al. 2012)

Auf weitere Informationsquellen in der DGHO wird verwiesen: (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>)

- Antibakterielle Prophylaxe: Dr. Silke Neumann, Universitätsklinik Göttingen (aktueller Stand: September 2014)
- Antivirale Prophylaxe: PD Dr. Michael Sandherr (aktueller Stand: September 2014)
- „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (Bundesgesundheitsbl 2010)

· 53:357-388 DOI 10.1007/s00103-010-1028-9 Online publiziert: 20. März 2010 © Springer-Verlag 2010.

10.4.2. Wachstumsfaktoren

10.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad	Der prophylaktische Einsatz von Wachstumsfaktoren (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor - G-CSF) erfolgt in Abhängigkeit von dem geplanten Chemotherapieschema:	
B	1. ABVD: G-CSF sollte nicht routinemäßig eingesetzt werden.	
A	2. BEACOPP ^{eskaliert} : G-CSF soll gegeben werden.	
A	3. Rezidivtherapie: Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation: G-CSF soll gegeben werden.	
GRADE	(Bohlius et al. 2008; Engert et al. 2009; Aapro et al. 2011)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Febrile Neutropenie	
⊕⊕⊕⊕ high	Infektionen	
⊕⊕⊕⊖ low	Infektionsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊖ low	Lebensqualität	
⊕⊕⊕⊖ low	Nebenwirkungen (Unterbrechung der Therapie)	
	Starker Konsens	

10.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad	Erythropoetin (EPO) soll nicht während der Primär- oder Rezidivtherapie des HL verabreicht werden. Die derzeitige Evidenz belegt keinen relevanten Nutzen von Erythropoetin in der Therapie des HL.	
A		
GRADE	(Tonia et al. 2012; Chen et al. 2010)	
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Sterblichkeit während der Studie	
⊕⊕⊕⊖ moderate	Thrombotische Ereignisse	
⊕⊕⊕⊖ low	Lebensqualität	
⊕⊕⊕⊖ moderate	Anzahl Patienten, die Erythrozytenkonzentrate erhielten	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 10.4.

Eine systematische Analyse der Cochrane Haematological Malignancies Group konnte zeigen, dass der prophylaktische Einsatz von G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) und GM-CSF (Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) bei Lymphompatienten während konventioneller Chemotherapie das Risiko einer schweren

Neutropenie, einer febrilen Neutropenie und für Infektionen reduziert, allerdings keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (Bohlius et al. 2008). Das ABVD Schema sollte ohne den routinemäßigen Einsatz von G-CSF verabreicht werden. Das Auftreten febriler Neutropenien ist selten (Evens et al. 2007; Nangalia, Smith, and Wimperis 2008; Boleti and Mead 2007; Minuk et al. 2011). Im Gegensatz hierzu besteht bei der Gabe von BEACOPP^{eskalier} ein hohes Risiko für febrile Neutopenien (Engert et al. 2009), so dass die prophylaktische Gabe von G-CSF empfohlen wird (Aapro et al. 2011). Während der Therapie mit BEACOPP^{eskalier} soll G-CSF in jedem Zyklus ab Tag 4 gegeben werden. Als Alternative zu täglichem G-CSF kann die pegylierte Form eingesetzt werden (Engert et al. 2006; Engel et al. 2000). Das Absetzen erfolgt, wenn die Leukozyten nach Durchschreiten des Nadirs an 3 aufeinanderfolgenden Tagen über 1000/mm³ liegen. Auch bei Patienten mit rezidiviertem Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation soll G-CSF gegeben werden (Faber et al. 2006; Vanstraelen et al. 2006).

Zu Empfehlung 10.5.

Eine systematische Analyse der Cochrane Haematological Malignancies Group konnte zeigen, dass die Gabe von Erythropoetin oder Darbepoetin bei Tumorpatienten das relative Risiko für Bluttransfusionen und die Anzahl der Transfusionen reduziert. Jedoch war bei diesen Patienten auch das relative Risiko für thrombembolische Ereignisse erhöht. In einer weiteren Meta-Analyse der Cochrane Group wurden eine erhöhte Mortalität während der Studiendauer und ein schlechteres Gesamtüberleben der Tumorpatienten für Erythropoese-stimulierende Faktoren nachgewiesen (Tonia et al. 2012). Eine große, randomisierte, Placebo kontrollierte Studie der GHSG testete die prophylaktische Gabe von Erythropoetin während der Primärtherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms mit BEACOPP. Wenn während der Behandlung der Hämoglobin-Wert auf über 13 g/dl anstieg, wurde die Zusatzmedikation aus Sicherheitsgründen erst wieder bei einem Hämoglobin-Wert < 12 g/dl fortgesetzt. Erythropoetin führte zu einer Reduktion der benötigten Erythrozytenkonzentrate. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied im Hinblick auf die Fatigue und andere Domänen der Lebensqualität (patient reported outcomes; PRO). In dieser Studie war des Weiteren kein Unterschied für thrombembolische Ereignisse zwischen den Patienten, die mit Epoetin alfa behandelt wurden, und denen, die Placebo erhielten, zu sehen (Chen et al. 2010). Auch für Patienten mit rezidiviertem Lymphom wurde die randomisierte Gabe von EPO während intensiver myeloablativer Therapie und autologer Stammzelltransplantation untersucht. Es konnte eine geringere Gabe von Erythrozytenkonzentraten für die mit EPO behandelten Patienten nachgewiesen werden (Glossmann et al. 2003). In einer anderen Studie hingegen zeigte sich kein Unterschied in der Anzahl von Erythrozytenkonzentraten durch die zusätzliche Gabe von EPO zu G-CSF (Chao et al. 1994).

10.4.3. Antiemese

Verweis auf die MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) and ESMO Consensus Guidelines for the Prevention of Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Nausea and Vomiting: European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines. 2016 (www.mascc.org) (Herrstedt et al. 2017; Roila et al. 2016; Roila et al. 2017) und die S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; April 2017, AWMF (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>).

10.4.4. Blutprodukte

Verweis auf die Querschnitts-Leitlinien (Bundesärztekammer - BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmoderivaten. Herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats: <https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/>.

10.6.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Patienten mit Hodgkin Lymphom sollen ausschließlich bestrahlte Blutprodukte erhalten.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 10.6.

Aufgrund des Risikos für eine transfusionsassoziierte Graft-versus-Host Disease (GvHD) bei Hodgkin Lymphom Patienten, sollen alle Blutprodukte bestrahlt werden (Lillevang et al. 1992; Baglin et al. 1992; Decoste, Boudreaux, and Dover 1990).

10.4.5. Polyneuropathie

10.7.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Vinca-Alkaloide (z.B. Vincristin) können sowohl periphere neurologische Störungen (Kribbeln, Taubheitsgefühl an den Händen und Füßen, Schmerzen) verursachen, als auch das autonome Nervensystem (z. B. Obstipation, Ileus, orthostatische Hypotension) beeinträchtigen. Am häufigsten entwickeln die Patienten unter Vincristin eine dosisabhängige primär sensorische Neuropathie. Bei Auftreten dieser Nebenwirkungen soll das Absetzen von Vincristin erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 10.7.

Bei Auftreten von polyneuropathischen Schmerzen sollte eine gezielte Schmerztherapie durchgeführt werden, z.B. mit Antikonvulsiva (Gabapentin, Pregabalin u.a.), bestimmten Antidepressiva, schwachen Opioiden, ggf. ergänzt durch Lokaltherapeutika und nicht-medikamentöse Maßnahmen. Für Empfehlungen zu polyneuropathischen Schmerzen verweisen wir auf die S1-Leitlinie "Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen", herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-114I_S1_Neuropathischer_Schmerzen_Therapie_2014-abgelaufen.pdf, Zugriff 23.09.2019). Für die Behandlung mit BEACOPP_{eskaliert} konnte gezeigt werden, dass ein vorzeitiges Beenden der Behandlung mit Vincristin bei Auftreten von Nebenwirkungen nicht zu einer Verschlechterung der Prognose führt (Haverkamp et al. 2015).

10.4.6. Mukositis

Verweis auf das Kapitel „Orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie“ in der S3-Leitlinie: „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“, April 2017, AWMF (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>).

10.5. Verhütungsmaßnahmen während/nach der Therapie

10.8.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Während der Therapie soll eine doppelte Verhütung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

10.9.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Nach der Therapie sollte der Einsatz von Verhütungsmaßnahmen individuell unterschiedlich und nicht einheitlich festgelegt werden.	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 10.8. und 10.9.

Die eingesetzten Substanzen zur Behandlung des Hodgkin Lymphoms können schädliche Einflüsse auf die Entwicklung eines ungeborenen Kindes haben. Frauen und Männer im gebärfähigen Alter sollen durch hocheffektive Verhütungsmethoden eine Schwangerschaft für die Dauer der Behandlung verhüten. Da Erbrechen und Durchfall häufig auftretende Nebenwirkungen einer chemotherapeutischen Behandlung sein können, reichen allein oral anzuwendende Verhütungsmittel (z. B. orale östrogen- und gestagenhaltige Verhütungsmittel: „Pille“) nicht zur sicheren Schwangerschaftsverhütung aus. Während der Therapie soll dann eine doppelte Verhütung durchgeführt werden, z.B. orales Verhütungsmittel durch die Frau und Kondomnutzung durch den Mann. Nach der Therapie können die Verhütungsmaßnahmen je nach Wunsch der Patienten individuell und interdisziplinär (Hämato-Onkologen, Gynäkologen und Reproduktionsmediziner, Endokrinologen) eingesetzt werden. Einige Studien konnten bisher zeigen, dass für Kinder von vormals tumorbehandelten Eltern kein erhöhtes Risiko für Missbildungen besteht (Aisner, Wiernik, and Pearl 1993; Blatt 1999; Byrne et al. 1998; Chow et al. 2009; Green et al. 2009; Janov et al. 1992). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass hohe Dosierungen verschiedener Chemotherapeutika die Keimzellen schädigen und auch die Auswirkungen auf Schwangerschaften sehr kurze Zeit nach der Therapie sind nicht genau abzuschätzen. Weitere Fallsammlungen zu Schwangerschaften und Kindern von Hodgkin Patienten sind wünschenswert.

10.6. Fertilitätsprotektive Maßnahmen

Gerade für junge Patienten spielt das Risiko der Infertilität bei häufig noch nicht abgeschlossener Familienplanung eine bedeutende Rolle. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sollte eine Aufklärung über die Risiken einer therapieinduzierten Infertilität und die Möglichkeiten einer Fertilitätsprotektion ein wesentlicher Inhalt des Arzt-Patienten-Gesprächs darstellen, damit protektive Maßnahmen frühzeitig eingeleitet werden können. Die Beratung, Indikationsstellung, Abwägung und Durchführung von fertilitätsprotektiven Maßnahmen soll unter Berücksichtigung und in Abstimmung mit der onkologischen Behandlung erfolgen.

Vorzugsweise sollten die Patientinnen und Patienten für die Beratung und ggf. Behandlung ausgewiesenen Zentren zugeführt werden. Das Netzwerk FertiPROTEKT, ein Zusammenschluss von ca. 70 reproduktionsmedizinischen Zentren in Deutschland, der Schweiz und Österreich, hat Empfehlungen zu den Möglichkeiten des Fertilitätserhalts vor und während der Chemotherapie verfasst. Detaillierte Informationen können dem 2016 von FertiPROTEKT herausgegebenen Buch „Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen“ entnommen werden (Balcerek et al. 2016).

In der Veröffentlichung von Behringer et al. wurden die Daten von 1323 Männern und Frauen, die an den Studien HD13-HD15 teilnahmen, analysiert (Behringer et al. 2013). Ein regulärer Menstruationszyklus wurde innerhalb eines Jahres nach Therapie von >90% der in frühen Stadien behandelten Frauen berichtet. Hingegen spielte bei Frauen, die eine intensivere Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhielten, das Alter bei Therapie eine entscheidende Rolle. Die <30-jährigen bei Therapie berichteten zu 82% einen regulären Zyklus, im Vergleich zu 45% bei den ≥ 30 -jährigen Frauen. Zusätzlich litten In dieser Gruppe 34% der Frauen an schweren menopausalen Symptomen. Eine Auswertung einer Subgruppe von weiblichen Patienten, die innerhalb der RATHL Studie behandelt wurden, ergab ein ähnliches Bild. Höheres Alter und intensivere Behandlung mit BEACOPP-14 oder BEACOPP_{eskaliert} waren mit einer geringeren Erholung der Ovarialfunktion assoziiert (Anderson et al. 2018b; Balcerek et al. 2016).

Im Rahmen der Entscheidungsfindung sind auch die jeweiligen Risiken (z.B. Narkoserisiken) abzuwägen und zu berücksichtigen (Balcerek et al. 2016).

10.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A B	<p>Die Empfehlung zum Einsatz fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei erwachsenen weiblichen Patientinnen mit einem Hodgkin-Lymphom <i>soll</i> Alter und potentielle Gonadotoxizität der Behandlung (in Abhängigkeit von Dosis, Wirksubstanz und Regime der Chemotherapie, ggf. Strahlentherapie) berücksichtigen.</p> <p>Folgende medikamentöse und reproduktionsmedizinische Verfahren <i>sollten</i> erwogen werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Medikamentöse Maßnahmen <p>Gonadotropin releasing hormone (GnRH)- Analoga zusammen mit hormonellen kombinierten Kontrazeptiva oder Östrogen transdermal</p> 2. Reproduktionsmedizinische Verfahren <ul style="list-style-type: none"> • Kryokonservierung von befruchteten/unbefruchteten Eizellen • Einfrieren von Ovar-Gewebe* 	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low	<p>1: Medikamentöse Maßnahmen: (Behringer, Thielen, Mueller, Goergen, Eibi, et al. 2012; Blumenfeld et al. 2014; Chen, Xiao, et al. 2019; Del Mastro et al. 2011; Demeestere et al. 2016; Karimi Zarchi et al. 2012; Sverrisdottir et al. 2009; Wilson et al. 2016)</p> <p>Wiederauftreten der Menstruation, follow-up ≤ 12 months Wiederauftreten der Menstruation, follow-up > 12 months Ovulation Schwangerschaft Ovarialinsuffizienz Hitzewallungen Vaginale Trockenheit</p> <p>2: Kryokonservierung: (Donnez and Dolmans 2011; Donnez et al. 2013; von Wolff et al. 2009)</p> <p>Schwangerschaft Anzahl Oozyten</p>	
	Starker Konsens	

10.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A/0	Jeder Patient <i>soll</i> unabhängig von dem Stadium über eine Kryokonservierung von Spermien vor Beginn der Therapie aufgeklärt werden. Können über das Ejakulat keine Spermien gewonnen werden, besteht die Möglichkeit der Spermienextraktion aus dem Hodengewebe (Testikuläre Spermienextraktion, TESE): <ol style="list-style-type: none"> 1. Kryokonservierung von Spermien: Empfehlungsgrad A 2. Kryokonservierung von Spermien extrahiert aus dem Hodengewebe (TESE): Empfehlungsgrad 0 	
GRADE	(Holoach and Wald 2011; Hsiao et al. 2011)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Schwangerschaft	
⊕⊕⊕⊕ very low	Anzahl Spermatozyten	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 10.10.

Fertilitätsprotektive Maßnahmen bei der Frau

Medikamentöse Maßnahmen: GnRH-Analoga

Die Gabe von GnRH-Analoga während der Therapie ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Für die Begleittherapie bei Patientinnen mit Hodgkin Lymphom fehlt eine große, randomisierte Studie, die den protektiven Effekt auf das Ovar sicher nachweist. In zwei kleinen randomisierten Studien konnte kein protektiver Effekt nachgewiesen werden.

Die Autoren einer systematischen Cochrane Analyse zu Einsatz von GnRH-Analoga zum Fertilitätserhalt bei Frauen mit Tumorerkrankungen schlussfolgern, dass GnRH-Analoga bei Frauen in reproduktivem Alter vor Chemotherapie in Frage kommen. Die intramuskuläre oder subkutane Applikation scheint effektiv die Ovarien während der Chemotherapie zu schützen (Daten aus 4 Studien mit 780 Teilnehmerinnen, Ovarialinsuffizienz RR = 0.44 (95% CI: 0.31 bis 0.61)) und einen Nutzen bei Amenorrhoe/vorzeitige Menopause zu haben (Follow-up bis 12 Monate: Daten aus 5 Studien mit 460 Teilnehmerinnen, RR = 1.6, 95% CI: 1.14 bis 2.24; Follow-up länger als 12 Monate: Daten aus 8 Studien mit 869 Teilnehmerinnen, RR = 1.08, 95% CI: 0.95 bis 1.22)) sowie die Erhaltung der Ovulation zu unterstützen (Daten aus 2 Studien mit 95 Teilnehmerinnen, RR = 2.47, 95% CI: 1.43 bis 4.26). Jedoch zeigte sich kein Unterschied im Hinblick auf die Schwangerschaftsraten (Daten aus 7 Studien mit 703 Teilnehmerinnen, RR = 1.59, 95% CI: 0.93 bis 2.70) (Chen, Xiao, et al. 2019) .

Bei Behringer und Kollegen wurde die protektive Wirkung nur in den fortgeschrittenen Stadien getestet und nur auf den Endpunkt Anti-Müller-Hormon (AMH; ovarielle Reserve/ovarieller Follikelpool) bezogen (Behringer et al. 2010). In einer dritten randomisierten Studie war zwar in der GnRH behandelten Gruppe keine Amenorrhoe zu beobachten, verglichen mit 46% in der Nicht-GnRH Gruppe, jedoch zeigte sich kein Unterschied in den Tests zu der ovariellen Reserve und die Beobachtungszeit nach der Therapie war in der Nicht-GnRH behandelten Gruppe signifikant länger (Giuseppe et al. 2007). Eine randomisiert kontrollierte Studie mit 129 Patienten mit verschiedenen Lymphomerkkrankungen testete den Einsatz von GnRH -Analoga mit dem primären End-

punkt vorzeitige Ovarialinsuffizienz. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte ein Hodgkin Lymphom. Diese Studie konnte keinen protektiven Effekt des Einsatzes von GnRH-Analoga hinsichtlich des primären Endpunkts feststellen (Demeestere et al. 2016). Drei positive, randomisierte Studien, die zu diesem Thema publiziert wurden, beziehen sich auf Patientinnen mit Mamma-Karzinom (Badawy et al. 2009; Sverrisdottir et al. 2009; Del Mastro et al. 2011).

Die Empfehlungen für Patientinnen mit Hodgkin Lymphom können sich daher nur auf die Ergebnisse aus case-control-Studien sowie retrospektive Studien beziehen (Blumenfeld et al. 2008; Castelo-Branco et al. 2007; Nitzschke et al. 2010; Huser et al. 2008; Behringer, Thielen, Mueller, Goergen, Eibi, et al. 2012). Es gibt zwei umfangreiche Reviews zu diesem Thema bezogen auf Patientinnen mit unterschiedlichen Tumorentitäten. Beck-Fruchter und Kollegen schlossen 12 Publikationen ein (zwei davon waren kleine, prospektiv randomisierte), mit insgesamt 345 Frauen, die GnRH-Analoga erhielten und 234 Frauen, die Chemotherapie ohne GnRH-Analoga verabreicht bekamen. Eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz (premature ovarian failure (POF)) oder eine anhaltende Amenorrhoe wurde bei 9% in der GnRH-behandelten Gruppe verglichen mit 59% in der Kontrollgruppe berichtet (Beck-Fruchter, Weiss, and Shalev 2008). Auf ähnliche Ergebnisse kamen Blumenfeld und von Wolff, die insgesamt 9 Studien einschlossen und über eine Ovarialinsuffizienzrate von 11.1% in der GnRH behandelten Gruppe (n=225) und 55.5% in der Kontrollgruppe (n=189) berichteten (Blumenfeld and von Wolff 2008). Trotz dieser Daten schlussfolgern beide Autoren, dass diese Ergebnisse nicht beweiskräftig seien und befürworten die Durchführung einer großen, gut geplanten, prospektiv randomisierten Studie. Eine Studie von Huser und Kollegen untersuchte die protektive Wirkung von GnRH-Analoga bei insgesamt 117 Hodgkin Lymphom Patientinnen und suggerierte einen Effekt nur bei Frauen, die geringe toxische Regime (ABVD oder 2xABVD+2xBEACOPP_{eskaliert}) erhielten (Huser et al. 2008). In einer retrospektiven Studie der GHSG wurden bei 263 Frauen im intermediären Stadium nach Gabe von GnRH-Analoga während der Therapie signifikant mehr Schwangerschaften beobachtet (Behringer 2012).

Reproduktionsmedizinische Verfahren

In den letzten Jahren wurden große Fortschritte im Bereich der Kryokonservierung von Eizellen und ovariellen Gewebe erzielt (Donnez and Dolmans 2011). Welche dieser Techniken einer jungen Hodgkin Patientin vor der Therapie empfohlen werden kann, hängt von verschiedenen Faktoren ab: Stadium und damit einhergehend Therapieintensität, Alter, Vorhandensein eines Partners, klinischer Zustand der Patientin und damit die noch verfügbare Zeit vor Einleitung der Therapie. Verschiedene Methoden können auch miteinander kombiniert werden (Donnez and Dolmans 2017; von Wolff et al. 2009). Am 11.5.2019 ist das Terminservice- und Versorgungsgesetz (TSVG) in Kraft getreten. Darin ist der Leistungsanspruch auf künstliche Befruchtung erweitert worden um die Kryokonservierung von Keimzellgewebe, Ei- und Spermazellen in Fällen, in denen eine keimzellschädigende Behandlung (z. B. bei Krebserkrankung) zu Fertilitätsverlust führen könnte und Kryokonservierung erforderlich ist, um nach der Genesung eine künstliche Befruchtung zu ermöglichen. Am 20.02.2021 trat die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Kraft, nach der Versicherte wegen keimzellschädigender Therapie und unter bestimmten Voraussetzungen Anspruch auf Kryokonservierung von Ei- oder Spermazellen oder von Keimzellgewebe sowie auf die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen, als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), haben (<https://www.g-ba.de/beschluesse/4393/>).

1 Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen

Für beide Methoden wird eine Zeitspanne von mindestens 2 Wochen benötigt. Modifizierte Stimulationsregime, die in 2 Wochen durchführbar sind, wurden erfolgreich getestet (von Wolff et al. 2009). Die Kryokonservierung befruchteter Eizellen ist etabliert (Lawrenz et al. 2011), die Schwangerschaftsrate ist abhängig von der Menge suffizienter Eizellen, die gewonnen werden konnten. Der Erfolg der Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen hängt stark von der Einfriermethode ab und somit von der Erfahrung des reproduktionsmedizinischen Zentrums.

2 Kryokonservierung ovariellen Gewebes

Die Kryokonservierung ovariellen Gewebes stellt eine Alternative dar, insbesondere wenn keine Zeit für eine ovarielle Stimulation bleibt und/oder die jungen Patientinnen keinen Partner haben. Bei dieser Methode kommt es kaum zu einer Zeitverzögerung, es bedarf jedoch einer Laparotomie, um das Gewebe zu gewinnen. Eine Kombination dieser Methode mit anderen oben genannten Methoden ist ebenfalls möglich. Das ovarielle Gewebe wird von einem Ovar gewonnen, sofort bearbeitet und eingefroren. Wenn nach der Therapie ein Kinderwunsch besteht und sich die ovarielle Funktion nicht ausreichend erholt, kann das Gewebe orthotop, in den Bereich des Eierstocks, oder heterotop zurück transplantiert werden. Bis jetzt konnten insgesamt 24 Lebendgeburten berichtet werden (Anderson et al. 2018b; Demeestere et al. 2007; Donnez and Dolmans 2011; Donnez et al. 2013). Arbeiten an Mausmodellen führten zu der Besorgnis, das ovarielle Gewebe könne Tumorzellen enthalten, die durch die Reimplantation bei den Patientinnen zu einem Rezidiv führten (Shaw et al. 1996). In der Praxis wurde bei Hodgkin Lymphom Patientinnen bisher noch über keine Tumorzell-Reimplantation berichtet (Seshadri et al. 2006; von Wolff et al. 2009). Besteht jedoch ein Risiko, dass das ovarielle Gewebe maligne Zellen beinhalten könnte, muss auf minimal residual disease (MRD) genau untersucht werden (Bittinger et al. 2011; Donnez and Dolmans 2011; Meirov et al. 2008; von Wolff et al. 2009). Bezüglich der Problematik der Kostenerstattung wird auf den Absatz „Reproduktionsmedizinische Verfahren“ verwiesen.

Zu Empfehlung 10.11.

Fertilitätsprotektive Maßnahmen beim Mann

Die Kryokonservierung von Spermien ist ein Standardverfahren in der Behandlung von Tumorkranken, das allen Männern vor Beginn der Therapie angeboten werden soll (Agarwal et al. 2004; Bahadur et al. 2002; Bonetti et al. 2009; Chung et al. 2004; Holoch and Wald 2011; Robertson et al. 2005). Auch vor einer Therapie mit ABVD soll eine Kryokonservierung angestrebt werden, da im Falle eines frühen Rezidives die Spermienqualität und Quantität eventuell noch nicht wiederhergestellt sind und die Gonaden durch eine Rezidivtherapie erneut angegriffen werden. Die Kryokonservierung sollte unabhängig von der gewonnenen Spermienkonzentration erfolgen, da auch eine geringe Anzahl für eine intrazytoplasmatische Spermiejektion (ICSI) ausreichend ist (Holoch and Wald 2011). Bei Hodgkin Patienten kann eine tumorbedingte Subfertilität schon vor der Therapie vorliegen (Gandini et al. 2003), (Rueffer et al. 2001), (Sieniawski et al. 2008; Viviani et al. 1991). Sind bereits vor der Therapie keine Spermien nachweisbar, kann versucht werden, Spermien aus dem Hodengewebe zu extrahieren (Testikuläre Spermienextraktion, TESE) (Holoch and Wald 2011). Auch bei einer anhaltenden Azoospermie nach der Therapie besteht die Möglichkeit einer testikulären Spermienextraktion (Hsiao et al. 2011).

10.7. Arzt-Pflege-Patienten-Kommunikation

10.12.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Kommunikation zur Erkrankung oder Behandlung und deren Auswirkungen <i>soll</i> zwischen Arzt und Patient bzw. Pflegekraft und Patient vor, während und nach der Behandlung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 10.12.

Kommunikation zwischen Arzt-Pflegekräften und Tumorpatienten¹ über ihre Erkrankung, Behandlung sowie deren Folgen ist Basis für eine gute Behandlungsqualität. Erfolgreiche Gesprächsführung ist von zentraler Bedeutung, um die individuellen Bedürfnisse eines Patienten zu erkennen sowie entsprechende Information und psychosoziale Unterstützung bereitstellen zu können (Turner et al. 2005), (Rodin et al. 2009).

Positive Auswirkungen einer erfolgreichen Kommunikation zwischen Ärzten und Pflegekräften - als Mitglieder des Behandlungsteams - und den Patienten mit einer Tumorerkrankung sind die Verbesserung der psychosozialen Anpassung des Patienten, Förderung der Entscheidungsfindung, Adhärenz zur Therapie und Zufriedenheit mit der Behandlung (Devine and Westlake 1995).

Patienten mit einer Tumorerkrankung wünschen sich, gut informiert zu sein. Ärzte und Pflegekräfte sind oftmals deren wichtigste Informationsquelle, besonders hinsichtlich Diagnose, Behandlung oder Prognose. Untersuchungen zeigen, dass nahezu 70% der Patienten sich Informationen von einem klinischen Spezialisten wünschen (Baile et al. 1997).

Neben der Bereitstellung von Informationen ist es für eine erfolgreiche Kommunikation wichtig, dass Erklärungen individuell angepasst werden und auch die Gefühle des Patienten berücksichtigt werden. Dabei hat die Art und Weise, wie die Kliniker die Informationen präsentieren einen entscheidenden Einfluss auf die Merkfähigkeit der Patienten (Siminoff, Fetting, and Abeloff 1989). Studienergebnisse zeigen, dass Patienten einen einfühlsamen und ruhigen Stil und eine individuelle Ansprache bevorzugen (Luker et al. 1996).

Allgemeine Kompetenzen für Interaktion mit dem Patienten

Die nachfolgenden Kompetenzen sind wichtig für Kommunikation bzw. Interaktion mit Tumorpatienten in jeder Phase der Erkrankung.

Unterstützende Kommunikation

- Identifikation der Präferenzen des Patienten und Berücksichtigung im Prozess des Informationsaustausches und der Entscheidungsfindung.
- Zur Unterstützung die Teilnahme einer begleitenden Person an der Konsultation ermöglichen. Der Patient soll im Vorfeld des Gespräches auf diese Möglichkeit hingewiesen werden.

¹ Die nachfolgenden Empfehlungen gelten allgemein für Tumorpatienten und nicht spezifisch für Hodgkin Lymphom Patienten.

- Signalisieren von Aufmerksamkeit und Interesse durch eine alters-, kultur- und präferenzbezogene verbale und non-verbale Kommunikation.
- Förderung einer Antwort des Patienten durch aktives und empathisches Zuhören.
- Zulassen von Äußerungen persönlicher Anliegen, Sorgen, Ängste oder Ärger in einer Art und Weise, die den Kommunikationsbedürfnissen des Patienten entsprechen, (bspw. Reden oder Weinen).
- An den Patienten angepasste Besprechung peinlicher oder aufwühlender Themen.
- Angebot eines Zugangs zu einer psychosozialen Unterstützung, die auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten eingeht.
- Auswahl eines geeigneten Raumes für eine persönliche und vertrauliche Gesprächsatmosphäre

In einer verständlichen Sprache kommunizieren.

- Überprüfung des Verständnisses, bevor zusätzliche Informationen gegeben werden.
- Beachtung kultureller Besonderheiten.
- Bevorzugung professioneller Übersetzungsservices, gegenüber Übersetzung durch Mitarbeiter, Freiwilligen oder Familienmitgliedern.

Strategien zur Unterstützung von Verständnis und Erinnerungsvermögen.

- Aufforderung Verständnisfragen zu stellen.
- Verwendung von Diagrammen und Bildern, falls sinnvoll.
- Zusammenfassen und Wiederholen wichtiger Informationen.
- Verfestigen wichtiger Informationen, falls angebracht, durch:
 - Aufschreiben relevanter Informationen.
 - Aufzeichnen von Konsultationen, falls gewünscht.
 - Mitgeben oder Zusenden einer schriftlichen Zusammenfassung zum Nachlesen.

10.8. Verhaltensempfehlungen

10.13.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
EK	Aufgrund des erhöhten Risikos für sekundäre solide Tumore, insbesondere Bronchialkarzinome, soll dem Patienten in besonderer Weise empfohlen werden, nicht zu rauchen. Es soll auf strukturierte Raucherentwöhnungsprogramme hingewiesen werden.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 10.13.

Aufgrund des erhöhten Risikos für sekundäre solide Tumore (siehe Kapitel [11](#), „Nachsorge“), insbesondere Bronchialkarzinome, wird dringend vom Rauchen abgeraten. Es ist davon auszugehen, dass sich das Risiko für Bronchialkarzinome durch die multiplikative Wirkung verschiedener Karzinogene (z.B. Radiotherapie und Rauchen) um ein Vielfaches erhöht (Travis, Gospodarowicz, Curtis, Aileen Clarke, et al. 2002).

10.9. Anschlussrehabilitation

10.14.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	Nach Therapie soll allen Patienten eine medizinische Rehabilitation angeboten werden zur Sicherung der Teilhabe am Arbeitsleben und am Leben in der Gesellschaft.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 10.14.

Im 9. Sozialgesetzbuches (SGB IX) wird das Recht auf Rehabilitationsleistungen gesetzlich geregelt. §4 SGB IX regelt den gesetzlichen Anspruch auf Leistungen zur Teilhabe mit dem Ziel, bestehende oder drohende Behinderung, Einschränkung der Erwerbsfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit abzuwenden, zu beseitigen, zu mindern, Verschlimmerung zu verhüten, Folgen zu mildern, andere Sozialleistungen zu vermeiden oder zu mindern, die Teilhabe am Arbeitsleben und am Leben in der Gesellschaft zu sichern oder zu erleichtern, die persönliche Entwicklung ganzheitlich zu fördern und eine möglichst selbständige und selbstbestimmte Lebensführung zu ermöglichen.

Im 6. Sozialgesetzbuch (SGB VI) ist die Rehabilitation über die gesetzliche Rentenversicherung geregelt. §15 SGB VI regelt insbesondere Leistungen zur medizinischen Rehabilitation über die Träger der Rentenversicherung, wenn sie unmittelbar und gezielt zur wesentlichen Besserung oder Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit insbesondere zur Ausübung des bisherigen Berufs erforderlich ist.

Eine Besonderheit für onkologisch Erkrankte ist der §31 SGB VI. Dieser regelt u.a. Leistungen zur onkologischen Nachsorge für Versicherte, Bezieher einer Rente u. Ihre jeweiligen Angehörigen.

Nur ein Bruchteil onkologischer Rehabilitationsmaßnahmen erfolgt über die gesetzliche Krankenversicherung.

Eine Hodgkin-Erkrankung führt zu einer gravierenden Veränderung des individuellen Lebens und zu vielfältigen Belastungen des sozialen Umfeldes. Der Patient erfährt krankheits- und therapiebedingte Einschränkungen im Sinne von Funktionsstörungen. Besonders belastend ist eine gravierende Verminderung der Leistungsfähigkeit bedingt durch passagere/permanente Organschädigungen (Herz/Lunge) in Folge der Therapien oder/und durch eine Sarkopenie. Diese ist zum einen verursacht durch vermehrte Immobilität während der Therapiephasen und durch die Therapien/Begleittherapien u.a. Corticoide selbst. Krankheit und Therapie verursachen häufig Schmerzen und Polyneuropathien. Dazu treten gehäuft Konzentrationsprobleme auf (Rick 2017). Eine Fatigue (Rueffer et al. 2013; Kuhnt 2017) ist bei allen Stadien und Therapien der Hodgkin Lymphom Patienten zu verzeichnen (Kreissl et al. 2016).

Die Erkrankung ruft Ängste und Abhängigkeiten hervor, häufig werden Sinnfragen gestellt, die Lebensqualität ist deutlich reduziert angesichts der empfundenen existentiellen Bedrohung. Oft wird eine Neuorientierung in der Lebensplanung notwendig.

Eine medizinische Rehabilitation mit ihrem ganzheitlichen Ansatz bietet vielfältige Hilfen für den Patienten und seine soziale Umgebung (Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation e.V. (BAR) 2018).

Die medizinische Rehabilitation arbeitet mit Zielvereinbarungen und plant die Rehabilitationstherapien nach den vereinbarten Rehabilitationszielen. Die Zielabsprachen erfolgen zwischen Rehabilitand und den Ärzten in der Rehabilitation. Unterstützend werden psychosoziale Screeninginstrumente eingesetzt.

Wichtige Bestandteile der medizinischen Rehabilitation bei Hodgkin-Erkrankten sind bewegungstherapeutische Angebote wie Ausdauertraining, Muskelaufbau und Koordinationstrainings einschließlich Ergotherapie bei Funktionsstörungen infolge Erkrankung und/oder Therapie wie Leistungsminderung, muskulärer Abbau, Fatigue (Cramp and Byron-Daniel 2012) aber auch Polyneuropathie, Schmerzen und Konzentrationsprobleme (Rick 2017). Ein wichtiger Bestandteil jeder medizinischen Rehabilitation ist auch die Ernährungsmedizin mit ihrer Diagnostik von Mangelernährung und Sarkopenie und ihren ernährungstherapeutischen Angeboten. Regelmäßige Problem im Sinne der Krankheitsverarbeitung auch bei an Hodgkin Lymphom Erkrankten mit bester Prognose sind u.a. Progredienz- und Rezidivängste, Motivationslosigkeit und Depressivität. Hierfür stehen begleitende psychoonkologische Angebote von unterschiedlichen Entspannungsverfahren über themenzentrierte Gesprächskreise bis zu psychologischen Einzeltherapien unterstützend zur Verfügung. Hinzu kommt eine Vielzahl edukativer Angebote (Bennett et al. 2016), die zu einer nachhaltigen Verhaltensmodulation führen. Somit reduziert die medizinische Rehabilitation krankheits- und therapiebedingte Funktionsstörungen und führt zu einer körperlichen und psychischen Stabilisierung sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität (Mehnert, de Boer, and Feuerstein 2013; Mehnert and Koch 2013b; Rasmussen and Elverdam 2008; Verbeek et al. 2003). Eine medizinische Rehabilitation trägt damit bedeutend zu einer verbesserten Nachsorge bei.

Auch sozialmedizinische Angebote und Beratung sind Bestandteile jeder medizinischen Rehabilitation.

Bei Hodgkin Lymphom Patienten sind über alle Krankheitsstadien hinweg die Überlebenszeiten exzellent (GEKID 2012; Robert-Koch-Institut 2013). Eine rasche berufliche Wiedereingliederung nach Erkrankung und Therapie erlangt somit eine zunehmend größere Bedeutung (Bürger 1998; de Boer et al. 2008; McGrath et al. 2012; Roelen et al. 2011). Medizinische Rehabilitationsmaßnahmen nach §15 SGB VI verfolgen u.a. auch

die Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit der Patienten in Bezug auf die schnellstmögliche berufliche Wiedereingliederung mit eigens dafür entwickelten Programmen (Löffler et al. 2011; Kähnert et al. 2016) und dem Ziel der gelungenen beruflichen und sozialen Reintegration bei gleichbleibend hoher Lebensqualität und selbständiger Lebensführung (Manteuffel 2011; Peteet 2000). Dabei spielen auch Faktoren der besseren finanziellen Absicherung bei Wiederaufnahme des Berufslebens eine große Rolle (Bottcher, Steimann, Rotsch, et al. 2013; Bottcher, Steimann, Ullrich, et al. 2013; Feuerstein et al. 2010; Mehnert and Koch 2013a) und reduzieren damit die soziale Abstiegsgefahr. Mit der Wiederaufnahme der Arbeit kann am besten einer sonst drohenden Altersarmut bei Jungerkrankten vorgebeugt werden (de Boer et al. 2009; Heim 2008; Manteuffel 2011). Damit wird durch die medizinische Rehabilitation ein wichtiger Beitrag zum nachhaltigen Erfolg der Therapien Krebserkrankter geleistet (Mehnert, Härter, and Koch 2012; Pryce, Munir, and Haslam 2007).

Besonders in den letzten Jahren hat sich in der Einstellung zur beruflichen Wiedereingliederung nach Krebserkrankung ein Wandel vollzogen, da auch mit einer Krebserkrankung nicht mehr die Sichtweise Arbeit *oder* Gesundheit assoziiert ist, sondern gerade auch bei Hodgkin Lymphom Patienten mit langen Überlebenszeiten, die Sichtweise Arbeit *und* Gesundheit überwiegt (Bartel 2019).

Die Beachtung besonderer beruflicher Problemlagen (BBPL) bei an Hodgkin Lymphom Erkrankten ist wichtig. Dafür stehen überprüfte Screening-/Erhebungsverfahren (Bürger and Deck 2009; Sautier et al. 2015) zur Verfügung, die die Dauer der Arbeitsunfähigkeitszeiten und die Rückkehrwahrscheinlichkeit in den Beruf (Mehnert 2011; Mehnert et al. 2016) mit einbeziehen und in der medizinischen Rehabilitation Anwendung finden.

Entsprechend den gesetzlichen Regelungen des SGB IX und VI werden i.R. der sozialen Beratungen Möglichkeiten des beruflichen Wiedereinstiegs geklärt und veranlasst oder Leistungen zur Teilhabe im Einvernehmen mit dem Rehabilitanden angeregt und finden Eingang in den Reha-Entlassungsbericht mit entsprechenden Nachsorgeempfehlungen.

Aktuell kehren durchschnittlich 63,5% aller Krebspatienten im erwerbsfähigen Alter nach Diagnose und Behandlung an ihren Arbeitsplatz zurück (Mehnert 2011).

Von der medizinischen Rehabilitation über die gesetzliche Rentenversicherung bei nicht Anspruchsberechtigten oder bei nicht bestehender Rehabilitationsfähigkeit sollten Rehabilitationsmaßnahmen bei z.B. zu niedrigem Barthel-Index, vorwiegend pflegerischen Bedarfen oder auch einem bestehenden geriatrischen Syndrom bei Geriatrietypischer Multimorbidität mit funktionellen und strukturellen Schädigungen mit stark eingeschränkter Selbständigkeit im Alltag abgegrenzt werden.

Die Pflichtleistungen der gesetzlichen Krankenversicherung sind im 5. Sozialgesetzbuch (SGB V) geregelt.

11. Nachsorge

Autoren der Hintergrundtexte: **Jesko Momotow**, Carolin Bürkle, Teresa Halbsguth, Jens Huober, Kerstin Rhiem, Karolin Behringer, Michael Fuchs, Jörg Stattaus, Gerald Antoch, Jens Ulrich Rüffer, Heinz Schmidberger, Peter Borchmann

11.1. Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung

11.1.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Asymptomatische Patienten sollen im ersten Jahr alle drei Monate, im zweiten bis vierten Jahr alle sechs Monate und ab dem fünften Jahr jährlich nachgesorgt werden.	
	Starker Konsens	

11.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Bei jeder Nachsorge soll eine ausführliche Anamnese erhoben werden. Auf das Vorliegen von B-Symptomen oder neu aufgetretenen Lymphknotenschwellung ist besondere Aufmerksamkeit zu richten.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	(Radford et al. 1997; Torrey, Poen, and Hoppe 1997; Dryver et al. 2003) Gesamtüberleben Erkennen von Rezidiven	
	Starker Konsens	

11.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Bei jeder Nachsorge soll eine körperliche Untersuchung mit Palpation der peripheren Lymphknotenstationen sowie des Abdomens erfolgen.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	(Radford et al. 1997; Torrey, Poen, and Hoppe 1997; Dryver et al. 2003) Gesamtüberleben Erkennen von Rezidiven	
	Starker Konsens	

11.4.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Im Rahmen der Nachsorge soll eine Bestimmung des Blutbildes erfolgen.	
	Konsens	

11.5.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Für Patienten mit einer partiellen Remission <i>sollte</i> eine erneute CT-Bildgebung der anfänglich befallenen Regionen 3 Monate nach dem Abschluss-Staging durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

11.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad B	In der Nachsorge von asymptomatischen Patienten in kompletter Remission ohne klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidivs <i>sollte keine</i> Routine CT erfolgen.	
GRADE	(Dryver et al. 2003; Jakobsen et al. 2016)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Erkennen von Rezidiven	
	Starker Konsens	

11.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Ein routinemäßiges Röntgen des Thorax bei asymptomatischen Patienten <i>sollte nicht</i> zur Nachuntersuchung eingesetzt werden.	
GRADE	(Torrey, Poen, and Hoppe 1997)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Erkennen von Rezidiven	
	Starker Konsens	

11.8.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Eine Sonographie <i>kann</i> zur Nachuntersuchung im Falle eines zervikalen, axillaren oder abdominellen Befalls eingesetzt werden. Es gibt zum Einsatz von Sonographie in der Nachsorge keine Daten, jedoch ist aus Expertensicht der Einsatz für die o.g. Lokalisationen gerechtfertigt.	
	Starker Konsens	

11.9.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidivs soll eine Computertomographie veranlasst werden (siehe auch Kapitel 3).	
	Starker Konsens	

11.10.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	In Fällen, in denen eine Computertomographie nicht möglich ist, sollte eine alternative Bildgebung, zum Beispiel eine Magnetresonanztomographie, angestrebt werden (siehe auch Kapitel 9.1. „Rolle der PET/CT im Rezidiv“).	
	Starker Konsens	

11.11.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei Verdacht aufgrund einer bildgebenden Untersuchung auf das Vorliegen eines Rezidivs, soll eine histologische Sicherung angestrebt werden (siehe auch Kapitel 3.2. „Die histologische Diagnostik“ und Kapitel 9 „Rezidivtherapie“).	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 11.1.

Eine engmaschige Kontrolle zur Früherkennung eines Rezidivs ist insbesondere in den ersten fünf Jahren nach Therapieabschluss erforderlich. Zwei Drittel aller Rezidive treten innerhalb der ersten zweieinhalb Jahre nach Therapie auf, 90% innerhalb der ersten fünf Jahre. Besonders groß und von prognostischer Bedeutung ist das Risiko für einen Rückfall innerhalb des ersten Jahres nach Therapie, so dass hier die Intervalle am engmaschigsten gefasst werden müssen.

Zu den Empfehlungen 11.2., 11.3. und 11.7.

Eine gründliche Anamnese sowie eine sorgfältige körperliche Untersuchung sind wichtige Pfeiler der Rezidivnachsorge. Retrospektive Untersuchungen von Radford et al aus dem Jahr 1997 konnten zeigen, dass insgesamt 81% von 210 Patienten mit erwiesenem Rezidiv aufgrund der Erhebung einer ausführlichen Krankengeschichte identifiziert werden konnten (Radford et al. 1997). Als klinischer Verdacht gelten auffällige Befunde in Anamnese, körperliche Untersuchung oder zusätzlicher Diagnostik, bspw. der Sonographie oder Blutentnahme. Eine Analyse von Torrey et al an 709 Patienten konnte immerhin 55% der Rezidive durch eine gründliche Anamnese aufdecken (Torrey, Poen, and Hoppe 1997). In einer 2003 veröffentlichten Studie von Dryver et al waren es 2/3 aller Rezidive, die durch die Krankengeschichte des Patienten auffällig wurden (Dryver et al. 2003). Vergleichbare Zahlen finden sich auch in einer bislang nur als Abstract

publizierten Studie von Basciano et al, die 2009 auf dem jährlichen Treffen der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) vorgestellt wurde (Basciano, Moskowitz, and Zelenetz 2009). Torrey et al analysierten in ihrer Untersuchung ferner, welche Maßnahmen am wahrscheinlichsten zur Identifikation eines Rezidivs führen. Hier konnte die höchste Wahrscheinlichkeit für die Kombination von Anamnese und körperlicher Untersuchung nachgewiesen werden (78 Rezidive pro 10.000 Erhebungen von Anamnese und körperlicher Untersuchung über den Beobachtungszeitraum). An zweiter Stelle kam hier eine regelmäßige Röntgenuntersuchung des Thorax, durch die 23% der Rezidive aufgedeckt werden konnten. Allerdings nahm die Wahrscheinlichkeit durch diese Maßnahme ein Rezidiv zu entdecken nach 3 Jahren deutlich ab (Torrey, Poen, and Hoppe 1997). Auch in der Analyse von Dryver et al wurden ca. ¼ der Rezidive durch ein regelmäßiges Röntgenbild des Thorax nachgewiesen. Jedoch waren diese Interventionen ebenfalls für ca. die Hälften der Kosten, die mit der Nachsorge verbunden waren, verantwortlich (Dryver et al. 2003). In der Untersuchung von Radford et al wurden durch die regelmäßige Röntgenbildgebung des Thorax genauso viele Rezidive wie durch eine körperliche Untersuchung, jeweils 5,4%, nachgewiesen (Radford et al. 1997). Somit sollte ein regelmäßiges Röntgen asymptomatischer Patienten nicht durchgeführt werden.

Zu Empfehlung 11.4.

Für den Einsatz von Laboruntersuchungen zur Rezidivdiagnostik gibt es nur wenig Evidenz. Torrey et al identifizierten lediglich ein Rezidiv aufgrund erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit (Torrey, Poen, and Hoppe 1997). Bei Dreyver et al ließen sich durch Laboruntersuchungen 2 Rezidive erfassen (Dryver et al. 2003). Daher erscheint ein Differentialblutbild mit manueller Beurteilung auch nur während oder zeitnah nach der Therapie sinnvoll, im Verlauf sollte diese Untersuchung nicht durchgeführt werden. Insgesamt erscheint jedoch die Bestimmung des Blutbildes auch im Hinblick auf das Erkennen von therapiebedingten Folgeschäden sinnvoll und sollte daher im Rahmen der Nachsorge durchgeführt werden.

Zu den Empfehlungen 11.5.und 11.6.

Für oder gegen eine dauerhafte regelmäßig durchgeführte Nachsorge bei asymptomatischen Patienten in kompletter Remission mittels Computertomographie besteht derzeit keine harte Evidenz. So konnten Dryver et al lediglich 9% der Rezidive aufgrund von routinemäßigen Computertomographien nachweisen (Dryver et al. 2003). Eine klare Limitation der Studie von Dryver et al ist der retrospektive Charakter sowie die undefinierten Nachuntersuchungszeitpunkte für die Computertomographie mit einem Median von nur 2 Untersuchungen pro Patient im Zeitraum von 38 Monaten. In der Arbeit von Basciano lag der Anteil der durch die Computertomographie nachgewiesenen asymptomatischen Rezidive bei immerhin 38%, aber es konnte für diese Gruppe kein Überlebensvorteil im Vergleich zu den Patienten mit klinischer Symptomatik zum Zeitpunkt des Rezidivs nachgewiesen werden (Basciano, Moskowitz, and Zelenetz 2009). Auch in einer kleinen Studie von Goldschmidt et al., die nur 42 rezidierte Hodgkin Patienten involvierte, ließ sich kein Vorteil im Gesamtüberleben für asymptomatische Patienten mit Rezidiv nachweisen. Die Autoren wiesen jedoch auf einen möglichen Vorteil für das Langzeitüberleben hin (Goldschmidt et al. 2011). Allerdings bleibt zu beachten, dass die Ergebnisse durch die kleine Patientenzahl nur eingeschränkt aussagekräftig sind. In einer retrospektiven Analyse von Jakobsen et al zeigte sich bei einem Vergleich dänischer und schwedischer Patienten, dass eine regelmäßige CT-gesteuerte Nachsorge im Allgemeinen nicht mit einem besseren Überleben nach der Remission verbunden war (Jakobsen et al. 2016).

Guadagnolo et al stellten Modellberechnungen für das Routine-Screening mittels Computertomographie für asymptomatische Patienten zum einen in frühen und zum anderen in fortgeschrittenen Stadien an. Hier konnte für die frühen Stadien eine reduzierte qualitäts-adjustierte Lebenserwartung bei hohen Kosten nachgewiesen werden. Für die fortgeschrittenen Stadien ließ sich ein geringer Vorteil der qualitäts-adjustierten Lebenserwartung feststellen. Die Autoren empfahlen daher keine Routine-Computertomographie in der Nachsorge durchzuführen (Guadagnolo et al. 2006). Aufgrund anderer Kostenstrukturen im US-amerikanischen Gesundheitswesen lassen sich die theoretischen Berechnungen von Guadagnolo et al allerdings nur bedingt auf die Situation in Deutschland übertragen.

Zu Empfehlung 11.8.

Die Sonographie wurde bislang in keiner Studie zum Einsatz in der Nachsorge geprüft. Jedoch ist aus Expertensicht der Einsatz für bestimmte Lokalisationen angesichts der mangelnden Strahlenbelastung, der Sensitivität und Spezifität sowie der geringeren Kosten gerechtfertigt.

Zu den Empfehlungen 11.9. und 11.10.

Zusammengefasst besteht derzeit keine harte Evidenz für oder gegen einen Vorteil im Gesamtüberleben bei Einsatz einer Routine-Computertomographie für asymptomatische Patienten in kompletter Remission. Die Strahlenexposition wiederholt durchgeführter CT-Untersuchungen bedingt jedoch eine zurückhaltende Indikationsstellung bei asymptomatischen Patienten in kompletter Remission. Zur Sicherung des Rezidivverdachts bleibt jedoch die Computertomographie das Mittel der Wahl. Ist eine Computertomographie z.B. aufgrund von Kontrastmittelallergien oder anderer Kontraindikationen sollte eine alternative Bildgebung zum Beispiel die Durchführung eines MRT erfolgen. Siehe auch Kapitel 9 „Rezidivtherapie“.

Zum Einsatz der Positronen-Emissionstomographie siehe auch Kapitel 9.1. „Rolle der PET/CT im Rezidiv“.

Zu Empfehlung 11.11.

Wird ein Rezidiv in der Bildgebung vermutet, sollten analog der Diagnostik bei Erstdiagnoseverfahren angestrebt werden (siehe Kapitel 3 „Diagnostik und Stadieneinteilung“). Die Therapie des Rezidivs ist im Kapitel 9 „Rezidivtherapie“ beschrieben.

11.2. Früherkennung für Sekundärneoplasien

11.12.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
EK	Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms <i>sollen</i> dazu angehalten werden, alle im Rahmen der Krebsfrüherkennung angebotenen Untersuchungen wahrzunehmen.	
	Starker Konsens	

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms sollen dazu angehalten werden, auf das Rauchen zu verzichten.	
	Konsens	
11.14.	Evidenz-/konsensbasierte Empfehlungen / Statements	Geprüft 2020
	Maßnahmen	
EK	a.) Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung soll den Frauen ein Anamnese und Aufklärungsgespräch über mögliche Risikofaktoren angeboten werden.	
	Konsens, gesamte Empfehlung übernommen aus S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.2	
Level of evidence 1a	b.) Die Brustselbstuntersuchung ist, selbst bei regelmäßiger Anwendung und Training, nicht in der Lage, als alleinige Methode die Brustkrebssterblichkeit zu senken.	
	Quellen: (Albert, Altland, and Duda 2008; Havrilesky et al. 2014)	
	Starker Konsens, gesamte Empfehlung übernommen aus S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.2	
EK	c.) Durch qualifizierte Informationen sollten Frauen angeregt werden, sich mit den normalen Veränderungen des eigenen Körpers vertraut zu machen. Hierzu zählen das Aussehen und das Gefühl der Brust, um Abweichungen selbst festzustellen.	
	Starker Konsens, gesamte Empfehlung übernommen aus S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.2	
EK	d.) Die klinische Brustuntersuchung, das heißt Inspektion, Palpation der Brust und Beurteilung des Lymphabflusses, sollte im Rahmen der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen Frauen ab dem Alter von 30 Jahren angeboten werden. Als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung soll die klinische Untersuchung der Brust und Axilla nicht empfohlen werden.	
	Starker Konsens, gesamte Empfehlung übernommen aus S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.2	
EK	e.) Als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung kann der systematische Einsatz von Sonographie nicht empfohlen werden.	
	Starker Konsens, gesamte Empfehlung übernommen aus S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.2	

11.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad B	Frauen, die bei Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms < 30 Jahre alt waren und im Thoraxbereich bestrahlt wurden, sollte ab 8 Jahre nach Therapie die Teilnahme an intensivierten Früherkennungsuntersuchungen in spezialisierten Zentren angeboten werden. *CAVE: Keine Kassenleistung, außer wenn Bestrahlung im Alter von 9 – 18 Jahren stattgefunden hat (in spezialisierten Zentren).	
GRADE not reported ⊕⊕⊕⊕ low	(Lee et al. 2008; Howell et al. 2009; Swerdlow et al. 2012; Schellong et al. 2014) Gesamtüberleben Erkennen von Sekundärneoplasien (Brustkrebs)	
	Starker Konsens	

11.16.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
EK	Frauen, die bei Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms 30 Jahre bis 41 Jahre alt sind und im Thoraxbereich bestrahlt wurden, sollen nicht an einem intensivierten Früherkennungsprogramm teilnehmen.	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 11.12. und 11.13.

Generell sollen jedoch alle Langzeitüberlebenden eines Hodgkin Lymphoms aufgefordert werden, die vorgesehenen Krebsfrüherkennungsangebote wahrzunehmen und auf das Rauchen zu verzichten.

In einer retrospektiven Analyse von Schaapveld et al. an 3905 Patienten konnte ebenso wie in vorangegangenen Analysen von Aleman et al. gezeigt werden, dass Sekundärneoplasien ein wesentliches Mortalitätsrisiko für Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms darstellen (Aleman et al. 2003; Schaapveld et al. 2015). Im Gegensatz zum Hodgkin Lymphom-bedingten Sterblichkeitsrisiko, welches nach 20 Jahren zu vernachlässigen war, zeigte sich ein über die Zeit zunehmendes Risiko, aufgrund von Sekundärneoplasien zu versterben. Zu den entscheidenden Sekundärneoplasien zählen hämatologische Neoplasien wie die akute myeloische Leukämie (AML), die myelodysplastischen Syndrome (MDS), das Non-Hodgkin Lymphom (NHL) und solide Tumore wie das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom und das Kolonkarzinom (Almagro-Casado et al. 2016; Dores et al. 2002; Morton et al. 2013; Ng et al. 2002; Schaapveld et al. 2015; van Leeuwen et al. 1994). In einem Cochrane Review von Franklin et al., in das 16 Studien eingingen, zeigte sich erneut eine geringere Rate an Sekundärneoplasien bei alleiniger Chemotherapie gegenüber einer Chemotherapie mit konsolidierender Bestrahlung (8-Jahres-Follow-up Rate an Sekundärneoplasien 4% vs. 8%), insbesondere bei sekundären akuten Leukämien. In Bezug auf Progressions-freies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) konnten die Autoren auf Grund der Heterogenität der Daten jedoch keine Rückschlüsse auf die Vorteile einer Therapieform ziehen. Die Patienten, die in fortgeschrittenen Stadien mit intensiveren Therapieregimen therapiert worden wa-

ren, hatten ein erhöhtes Risiko an einer sekundären AML zu erkranken, bei einem verbesserten PFS in den dosis-intensiveren Chemotherapieprotokollen (8-Jahres-PFS 75% vs. 69% für ABVD-basierte Therapie). Eine Verringerung der Anzahl an Chemotherapiezyklen, Verkleinerung der Bestrahlungsfelder und Verringerung der Strahlendosen hatte hingegen keinen Einfluss auf die Rate an Sekundärneoplasien (Franklin et al. 2017). In Zusammenschau der Ergebnisse und vor dem Hintergrund, dass für einen Teil der Risikogruppen, aufgrund von Studienergebnissen aus randomisierten Studien, auf die Bestrahlung nicht verzichtet werden kann, sollten diese Ergebnisse aktuell keinen Einfluss auf die Therapiedurchführung nehmen. Auch das Update einiger im Review enthaltener Studien bestätigt diese Ergebnisse (Sasse et al. 2017b). Vor allem Langzeitüberlebende des Hodgkin-Lymphoms mit familiärem Hintergrund des kolorektalen, Bronchial- oder Mammakarzinoms haben ein erhöhtes Risiko, an Sekundärneoplasien zu erkranken verglichen mit Patienten ohne familiären Hintergrund (Sud et al. 2017).

Die sekundäre AML und das MDS zeigen im Vergleich zu den anderen sekundären Neoplasien eine deutlich kürzere Latenzzeit und sind mit einer Inzidenz zwischen 0,5% - 2% selten. Ca. 25% der Fälle treten innerhalb des ersten Jahres und ca. 80% innerhalb der ersten fünf Jahre nach Behandlung des Hodgkin Lymphoms in Erscheinung (Mauch et al. 1996; Josting et al. 2003; Schonfeld et al. 2006). Dabei ist eine Behandlung mit Alkylanzien als wichtiger Risikofaktor zu nennen (Josting et al. 2003; Schonfeld et al. 2006; Franklin et al. 2006). Jedoch konnte bislang die Prognose der sekundären AML und des MDS auch durch eine Behandlung mittels allogener Stammzelltransplantation nicht durchgreifend verbessert werden. In einer retrospektiven Untersuchung von Josting et al. lag das Gesamtüberleben nach zwei Jahren bei 8% (Josting et al. 2003). In einer retrospektiven Analyse von Eichenauer et al. trat bei 11.952 Patienten nach Behandlung eines Hodgkin Lymphoms in 106 Patienten (0,9%) eine therapie-assoziierte AML/MDS auf (Eichenauer, Thielen, et al. 2014). Im Median lag die Therapie des Hodgkin Lymphoms 31 Monate zurück. Das mediane OS lag bei nur 7,2 Monaten. Wie auch in anderen retrospektiven Untersuchungen bereits gezeigt, hatten jüngere Patienten (< 35 Jahre) bei allogener Stammzelltransplantation ein besseres Outcome als Patienten, die älter als 35 Jahre alt waren (Litzow et al. 2010; Kayser et al. 2011; Eichenauer, Thielen, et al. 2014).

Non-Hodgkin Lymphome treten zumeist erst nach einer Latenzzeit von fünf bis 15 Jahren auf (van Leeuwen et al. 1994; Henry-Amar and Joly 1996; Kaldor et al. 1990; Tucker et al. 1988). Da sie nur durch erneute histologische Sicherung von einem Hodgkin Lymphom Rezidiv zu unterscheiden sind, sollte diese bei erneutem Verdacht auf das Vorliegen einer Lymphomerkkrankung unbedingt angestrebt werden. Im Hinblick auf die Früherkennung gibt es jedoch keine Unterschiede zur generellen Rezidiv-Nachsorge.

Das Bronchialkarzinom macht ca. 25% der sekundären Neoplasien aus (Swerdlow et al. 2000), das Rauchen scheint das Risiko ausgehend von der Behandlung noch zu verstärken (Travis, Gospodarowicz, Curtis, Clarke, et al. 2002). Bislang gibt es jedoch keine publizierte randomisierte Studie, die das Outcome von sekundären Bronchialkarzinomen mit dem von de novo Tumoren vergleichen würde. Jedoch konnten in retrospektiven Analysen von Ng et al. und Behringer et al. eine schlechte Prognose für Patienten mit sekundärem Bronchialkarzinom erfasst werden. So traten 70% Todesfälle innerhalb von 21 Monaten nach Diagnosestellung bei den Patienten auf, deren Daten in die Arbeit von Behringer und Mitarbeiter eingingen (Behringer et al. 2004). In der Arbeit von Schoenfeld et al. wird über ein medianes Überleben von zehn Monaten berichtet (Schoenfeld et al. 2012), andere Kohorten berichten 12,6 Monate (Almagro-Casado et

al. 2016). Für Patienten ohne weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms besteht bislang keine Datengrundlage, die auf eine Verbesserung des Überlebens durch Früherkennung schließen würde (Verweis auf: S3-Leitlinie Tabakkonsum (Rauchen), abhängiger und schädlicher: Screening, Diagnostik und Behandlung; <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html>).

Zu den Empfehlungen 11.14., 11.15. und 11.16.

Bei Frauen mit Zustand nach einem Hodgkin Lymphom stellt das Mammakarzinom die häufigste Sekundärneoplasie dar (Dores et al. 2002). Das individuelle Risiko hängt vom Alter bei Bestrahlung, der Bestrahlungsdosis und dem Bestrahlungsvolumen ab, und steigt ab einer Latenzzeit von etwa 8 Jahren nach der Thoraxbestrahlung an (Hodgson et al. 2007; Henderson et al. 2010). Insbesondere für junge Frauen, die zum Zeitpunkt ihrer Hodgkin Lymphom Diagnose jünger als 30 Jahre waren, besteht das größte Risiko (Hancock, Tucker, and Hoppe 1993a; Ng et al. 2002; Hodgson et al. 2007; van Leeuwen et al. 2003; Ibrahim et al. 2012). Für Frauen mit einer Behandlung mit 20 Jahren konnte ein kumulatives 20-Jahres Brustkrebsrisiko von 3.1% (35 Gy Mantelfeld), 1.5% (20Gy involved field Radiotherapie) und 1.1% (20Gy IFRT) geschätzt werden; im Vergleich dazu liegt die erwartete Inzidenz in der altersgleichen Allgemeinbevölkerung bei 0.5% (Hodgson et al. 2007). Vergleichbare Daten konnten von Wolden et al. 2000 gezeigt werden. Bei (Moskowitz et al. 2014) lag die kumulative Inzidenz für Überlebende nach HL Diagnose vor dem 21. Geburtstag im Alter von 50 Jahren bei 35% (95% CI, 29 to 40%) (Moskowitz et al. 2014). Im Vergleich dazu liegt die prospektive kumulative Brustkrebsinzidenz bei BRCA1-Mutationsträgerinnen bis 50 Jahre bei 43 (95% CI, 39-48%) und für BRCA2-Mutationsträgerinnen bei 35 (95% CI, 29-41%). Dieser Datenvergleich hat dazu geführt, dass im Rahmen einer Studie Frauen mit Bestrahlung im Thoraxbereich zwischen 9 und 18 Jahren das Angebot zur Teilnahme an der intensivierten Brustkrebsfrüherkennung in den spezialisierten Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs gemacht wird (<http://www.konsortium-familaerer-brustkrebs.de/>).

Für über 5000 Patienten, die in den Jahren 1956 – 2003 in Großbritannien supradiaphragmal mittels Mantelfeld oder „Involved Field“ bestrahlt wurden, konnten (Swerdlow et al. 2012) für Frauen mit einer HL Diagnose unter 36 Jahren ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Brustkrebs zeigen. Insbesondere für Patientinnen, die bei Diagnose in der Pubertät (10-14 Jahre) waren, erhöht sich das Brustkrebsrisiko im Vergleich zur altersgleichen Allgemeinbevölkerung (SIR 47.2%; 95% CI 28-79.8) und verbleibt im 40-Jahres follow-up erhöht. Einschränkend ist zu erwähnen, dass hier andere relevante Risikofaktoren (Genetik, Hormontherapie) für die Entstehung von Mammakarzinomen nicht berücksichtigt wurden. Für die Entstehung der Mammakarzinome nach Hodgkin Lymphom Behandlung spielt die Strahlentherapie eine entscheidende Rolle (Franklin et al. 2006; Gervais-Fagnou et al. 1999; Hancock, Tucker, and Hoppe 1993b; van Leeuwen et al. 1994; Schaapveld et al. 2015; Franklin et al. 2016; van Leeuwen et al. 2003). Frühere Untersuchungen gingen von einer Risikoreduktion durch neue Bestrahlungsmodalitäten aus (Conway et al. 2017; De Bruin et al. 2009; Hodgson et al. 2007). In aktuelleren Arbeiten von Schaapveld et al. und dem Review von Franklin et al. (2017) konnte keine Risikoreduktion durch Reduktion der Strahlendosis (20 Gray vs. 36 Gray) und Verkleinerung der Bestrahlungsfelder (extended-field vs. involved-field) gezeigt werden.

International wird Frauen nach einer Bestrahlungstherapie im Thoraxbereich unter Einschluss des Brustgewebes in jüngeren Lebensjahren, insbesondere für Frauen mit der Diagnose eines HL vor dem Alter von 30 Jahren, die Teilnahme an ein intensivierten

Brustkrebs- Früherkennungsuntersuchungen angeboten (Wolden et al. 2000; van Leeuwen et al. 2000; Saslow et al. 2007; Lee et al. 2008; Howell et al. 2009; Ng et al. 2010; Henderson et al. 2010; Hoppe et al. 2011; Schellong et al. 2014). Für diese Patientinnen erscheint die kumulative Inzidenz des Mammakarzinoms ähnlich hoch wie für Trägerinnen von Keimbahnmutationen in den Hochrisikogenen für Brustkrebs, BRCA1 und BRCA2 (Henderson et al. 2010). Daher werden klinische Empfehlungen ausgesprochen, die sich an denen für Ratsuchende und Patientinnen mit einem familiären Brustkrebsrisiko bzw. einem Mutationsnachweis orientieren (Verweis auf: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.2, Aktualisierung 2019; <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>).

Intensivierte Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchungen sollten, in spezialisierten Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (<http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>) erfolgen. An diesen ist zudem die Kostenübernahme für Frauen geklärt, die im Rahmen von Studien (pädiatrische HD-Studien) im Alter von 09-18 Jahren im Thoraxbereich bestrahlt wurden (Schellong et al. 2014). Für die Frauen, die nicht zu dieser Gruppe gehören, ist die Kostenübernahme durch die Krankenkassen noch nicht geregelt und muss ggfs. von den Patienten getragen werden. Angesichts der Latenz bis zur Entstehung des sekundären Mammakarzinoms, sollte ein Screening ab 8 Jahre nach Primärtherapie erfolgen, jedoch nicht vor dem 25. Lebensjahr (Howell et al. 2009; Lee et al. 2008; Alm El-Din et al. 2009; Henderson et al. 2010). Nach gegenwärtiger Datenlage erscheint hier der Einsatz einer MRT zur Früherkennung gerechtfertigt (Saslow et al. 2007; Warner et al. 2008; Henderson et al. 2010). In einer Untersuchung von Ng et al. zeigte die MRT-Untersuchung keine höhere Sensitivität als eine Mammographie. Der Autor schlussfolgert aber, dass sich beide Untersuchungen gut in der Früherkennung des Mammakarzinoms ergänzen (Ng et al. 2013). In aktuellen konsensbasierten ausländischen Leitlinien wurde die Durchführung einer MRT auch in Kombination mit einer konventionellen Mammographie bereits implementiert (www.survivorshipguidelines.org). Jedoch bleibt der frühzeitige Einsatz einer konventionellen Mammographie vor allem angesichts der bekannten Einschränkungen bei vorliegendem dichten Brustdrüsengewebe und der bestehenden Strahlenbelastung gegenüber dem Früherkennungswert abzuwägen (Henderson et al. 2010).

Für Frauen, die zum Zeitpunkt der Hodgkin Diagnose älter als 30 Jahre waren, sollte unter Einbeziehung weiterer Risikofaktoren individuell über die Notwendigkeit des Screenings nach Therapie und über dessen Gestaltung entschieden werden, sofern die Patientinnen dann das 50. Lebensjahr noch nicht überschritten haben. Die mit einer Brustkrebserkennung einhergehenden Frühuntersuchungen sind nicht ausschließlich mit Nutzen, sondern auch mit Risiken verbunden. Daher sollte die Frühuntersuchung der Brust nur dann erfolgen, wenn ein erhöhtes Risiko beschrieben ist. Für Patientinnen, die bei Diagnose >30 Jahre alt waren, ist ein erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom nach Bestrahlung nicht nachgewiesen (De Bruin et al., 2009). Aufgrund der Latenzzeit zwischen Therapie und Auftreten des Mammakarzinoms, die in den meisten Publikationen mit 15 – 20 Jahren nach Therapie beschrieben wird (Ng et al., 2010, Schaapveld et al., 2015, Schellong et al., 2014), werden in den meisten aktuellen Publikationen Therapien aus den vergangenen Jahrzehnten ab 1950 untersucht. Dabei ist zu beachten, dass in der Therapie des Hodgkin Lymphoms mittlerweile wesentlich niedrigere Strahlendosen in erheblich kleineren Bestrahlungsfeldern Berücksichtigung finden, als dies in den Langzeitanalysen beschrieben ist. Ein Verzicht der Bestrahlung ist in intermediären und fortgeschrittenen Stadien möglich (s. Kapitel 6 und 7). Die dadurch reduzierte Exposition von Brustgewebe und damit reduzierte Toxizität wird

aufgrund der langen Nachbeobachtungszeiträume aktuell in den Publikationen nicht abgebildet. Bei Maßnahmen zur Brustkrebsfrüherkennung soll sich daher an den aktuell geltenden Leitlinien für das Mammakarzinom orientiert werden (Verweis auf: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.2, Aktualisierung 2019; <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>). In Deutschland ist das Mammographie-Screening für Frauen ab dem Alter von 50 Jahren bis zum Ende des 70. Lebensjahres Bestandteil der Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Quelle: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL) in der Fassung vom 18. Juni 2009 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 148a in Kraft getreten am 3. Oktober 2009 zu-letzt geändert am 21. April 2016, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 08.07.2016 B2, in Kraft getreten am 1. Januar 2017 <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/17/>), da für dieses Kollektiv durch regelmäßige Teilnahme am Mammographie-Screening eine Reduktion der Mortalität gegenüber Nicht-Teilnehmerinnen zu erwarten ist.

Auch für die kolorektalen Karzinome zeigt sich ein erhöhtes Risiko (Dores et al. 2002; Behringer et al. 2004; Morton et al. 2013). So konnte durch die Arbeit von Hodgson und Mitarbeitern gezeigt werden, dass Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms bereits 10 bis 15 Jahre früher als die Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms aufweisen (Hodgson et al. 2007). In einer Analyse von amerikanischen Hodgkinpatienten mit sekundärem gastrointestinalem Tumor zeigte sich ein reduziertes Gesamtüberleben gegenüber de novo-Patienten (Youn et al. 2013). Jedoch gibt es derzeit keine prospektiven Daten, die ein frühzeitiges Screening geprüft hätten. Es sollte daher in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren individuell über eine früher einsetzende, als die von den gesetzlichen Krankenkassen empfohlene Früherkennung entschieden werden.

11.3. Früherkennung für Organtoxizitäten

11.3.1. Kardiotoxizitäten

11.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Symptome einer koronaren Herzkrankheit, einer Herzinsuffizienz und einer Herzklappenfunktionsstörung sollen bei jedem Nachsorgetermin erfasst werden.	
GRADE	(Swerdlow et al. 2007; Andersson et al. 2009; Myrehaug et al. 2010; Galper et al. 2011; van Leeuwen and Ng 2016)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Erkennen von Organtoxizität (kardial)	
	Starker Konsens	

11.18.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Die Auskultation des Herzens sollte Bestandteil der körperlichen Untersuchung bei jedem Nachsorgetermin sein.	
	Starker Konsens	

11.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Das Vorliegen von klassischen Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit (KHK) und Herzinsuffizienz sollte eruiert werden.	
GRADE	(Swerdlow et al. 2007; Kupeli et al. 2009)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Erkennen von Organtoxizität (kardial)	
	Starker Konsens	

11.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
EK	Bei vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren soll eine Behandlung analog der aktuellen Therapieempfehlungen erfolgen.	
	Starker Konsens	

11.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Patienten mit ≥ 2 kardialen Risikofaktoren, die mit einer Bestrahlung im Bereich des Mediastinums behandelt wurden und/oder Anthrazyklintherapie erhielten, sollten ab 10 Jahre nach Behandlungsende alle fünf Jahre eine Echokardiographie, ein EKG sowie ein Screening auf KHK durchgeführt werden.	
GRADE	(Kleikamp, Schnepper, and Korfer 1997; Heidenreich et al. 2007; Swerdlow et al. 2007; Kupeli et al. 2009; Myrehaug et al. 2010)	
not reported ⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben Erkennen Organtoxizität	
	Starker Konsens	

11.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Patienten im Alter < 45 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose, mit keinem oder einem kardialen Risikofaktor, die mit einer Bestrahlung von ≥ 20 Gy im Bereich des Mediastinums und ohne Anthrazykline behandelt wurden, sollte nach 10 Jahren eine Echokardiographie, ein EKG sowie eine Untersuchung auf KHK durchgeführt werden.	
GRADE	(Kleikamp, Schnepper, and Korfer 1997; Heidenreich et al. 2007; Swerdlow et al. 2007; Kupeli et al. 2009; Myrehaug et al. 2010)	
not reported ⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben Erkennen Organtoxizität	
	Starker Konsens	

11.23.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei asymptomatischen Patienten im Alter < 45 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose, mit keinem oder einem kardialen Risikofaktor, Bestrahlung von ≥ 20 Gy im Bereich des Mediastinums und Behandlung mit Anthrazyklinen sollte nach fünf Jahren eine Echokardiographie und EKG durchgeführt werden. Nach 10 Jahren sollte auch eine Untersuchung auf KHK durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

11.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Patienten ohne Bestrahlung, die jedoch mittels einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie behandelt wurden, sollte nach 10 Jahren eine Echokardiographie, ein EKG sowie eine Untersuchung auf KHK durchgeführt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	(Aviles et al. 2005) Gesamtüberleben Erkennen Organtoxizität	
	Starker Konsens	

11.25.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei unauffälligen Befunden soll die Untersuchung nach fünf Jahren wiederholt werden.	
	Starker Konsens	

11.26.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei Patienten mit kardialen Symptomen oder Auffälligkeiten soll umgehend weitere geeignete Diagnostik erfolgen.	
	Starker Konsens	

11.27.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Zur Diagnostik einer KHK soll der Diagnose-Algorithmus entsprechend der nationalen Versorgungsleitlinien angewandt werden.	
	Starker Konsens	

11.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz sollten in der Echokardiographie sowohl die systolische wie auch die diastolische Funktion bestimmt werden.	
GRADE not reported ⊕⊕⊕⊕ low	(Heidenreich et al. 2005) Gesamtüberleben Erkennen Organtoxizität	
	Starker Konsens	

11.29.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Bei vorliegender kardialer Erkrankung <i>soll</i> diese nach aktuellen Leitlinien behandelt werden.	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 11.17. bis 11.28.

Kardiale Erkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen bei Langzeitüberlebenden eines Hodgkin Lymphoms. So konnte eine große Studie aus den Niederlanden an 1261 Patienten zeigen, dass das Risiko kardialer Mortalität über die Zeit weiter ansteigt und nach 10 Jahren bereits das Risiko der Hodgkin Lymphom- bedingten Mortalität überschreitet. In dieser Untersuchung wiesen kardiale Erkrankungen nach den sekundären Neoplasien das zweithöchste Mortalitätsrisiko im Langzeitverlauf auf (Aleman et al. 2003). Ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardialer Folgeerscheinungen wie koronare Herzerkrankung (KHK), Myokardinfarkt, systolische und diastolische Herzinsuffizienz, Klappenfunktionsstörungen, Arrhythmien und Perikardkrankungen konnte auch in weiteren Studien bestätigt werden (Aleman et al. 2007; Swerdlow et al. 2007; Ng et al. 2002; Hull et al. 2003; Adams et al. 2004; Myrehaug et al. 2010; Myrehaug et al. 2008; Galper et al. 2011; Aviles et al. 2005; Heidenreich et al. 2005; Andersson et al. 2009; van Leeuwen and Ng 2016).

Für das erhöhte Risiko sind sowohl eine mediastinale Bestrahlung wie auch die Behandlung mit Anthrazyklinen verantwortlich. Vor allem der Zusammenhang zwischen mediastinaler Bestrahlung und dem erhöhten Risiko für KHK und Myokardinfarkt wurde ausführlich untersucht (Cutter et al. 2015; Aleman et al. 2007; Swerdlow et al. 2007; Hancock, Tucker, and Hoppe 1993b; Mauch et al. 1995; Lee, Aeppli, and Nierengarten 2000; Reinders et al. 1999). In einer Untersuchung von Aleman et al. an 1474 Langzeitüberlebenden zeigte sich für einen Myokardinfarkt ein relatives Risiko (RR) von 3,6 bei einem Absoluten Exzess-Risiko (AER) von 25,6 pro 10.000 Personenjahre im Fall einer alleinigen Bestrahlung (Aleman et al. 2007). Dabei stieg das Risiko nach 10 Jahren an und blieb auch noch 25 Jahre nach Behandlung erhöht (Aleman et al. 2007). In weiteren Analysen konnte ein 2,2 - 7,6 fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung nachgewiesen werden (Swerdlow et al. 2007; Hancock, Tucker, and Hoppe 1993b; Mauch et al. 1995; Lee, Aeppli, and Nierengarten 2000; Reinders et al. 1999). Dabei ist von einer Dosis-Wirkungsbeziehung auszugehen. In den meisten Studien an Erwachsenen Hodgkin Lymphom Patienten wurden erhöhte Risiken für Dosen > 35 Gy auf das Herz beschrieben (Aleman et al. 2007; Swerdlow et al. 2007; Hull et al. 2003; Hancock, Tucker, and Hoppe 1993b). Dies wird auch von einer Veröffentlichung von Cutter et al. gestützt. Strahlendosen > 30 Gy im Bereich des Herzens erhöhen das Risiko an einer Herzklappenerkrankung zu erkranken. Mit den aktuell angewandten Strahlendosen von 20-30 Gy ist zu erwarten, dass das das 30-Jahres-Risiko dagegen nur um 1.4% ansteigt (Cutter et al. 2015). Eine Analyse von Hodgkin Patienten in den Niederlanden zeigte ein Risiko für eine Herzinsuffizienz bei einer Bestrahlung >25 Gy (van Nimwegen et al. 2017). Es bleibt aber zu beachten, dass geringere Dosen erst Mitte der 1990 Jahre Einzug in die Therapie des Hodgkin Lymphoms hielten und somit derzeit kaum Daten über aktuelle Therapiemodalitäten zur Verfügung stehen. Aus einer Studie an Langzeitüberlebenden, die als Kind oder junger Erwachsener an einem Hodgkin Lymphom erkrankten, ist jedoch ersichtlich, dass eine Bestrahlung mit 15 - 34 Gy mit einer Hazard ratio von 2,4 für das Vorliegen eines Myokardinfarkts verbunden

waren im Vergleich zu nicht bestrahlten Patienten ($p = 0.01$) (Mulrooney et al. 2009). Kúpeli et al. wiesen ein 6,8-fach erhöhtes Risiko für Patienten mit einer Bestrahlung von mehr als 20 Gy nach (Kupeli et al. 2009). Bezüglich des Einflusses von Anthrazyklinen auf das Risiko für einen Herzinfarkt ist die Datenlage nicht eindeutig. So konnten Swerdlow et al. ein standardisiertes Mortalitätsverhältnis für einen Myokardinfarkt von 7,8 bei einer alleinigen Behandlung mit ABVD nachweisen. Wurde sowohl eine Behandlung mit ABVD wie auch mit einer supradiaphragmalen Bestrahlung durchgeführt, lag das Mortalitätsverhältnis bei 12,1 (Swerdlow et al. 2007). In der niederländischen Studie von Aleman et al. fand sich nur eine kleine Gruppe von Patienten, die mit alleiniger anthrazyklinhaltiger Chemotherapie behandelt wurde, daher sind die Aussagen für diese Gruppe nur eingeschränkt zu verwenden. Jedoch fand sich kein signifikanter Unterschied für das Herzinfarktrisiko wenn die Gruppe mit alleiniger Bestrahlung mit der Gruppe mit einer Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen und Bestrahlung verglichen wurde (3,9 versus 3,5) (Aleman et al. 2007). Auch Myrehaug und Galper et al. konnten keine signifikanten erhöhten Risiken für eine Kombinationstherapie nachweisen (Hull et al. 2003; Myrehaug et al. 2008; Galper et al. 2011). Jedoch scheint sich die Kombinationstherapie negativ auf das Vorliegen von Pumpfunktionsstörungen auszuwirken. So fand sich in der niederländischen Studie in der Gruppe mit einer Kombinationsbehandlung das größte Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (Aleman et al. 2007). Eine retrospektive Analyse der EORTC-GELA/LYSA zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen und der kumulativen Anthrazyklindosis, sowie der Bestrahlung (Maraldo et al. 2015). Aber auch die alleinige Behandlung mit Anthrazyklinen führt zu einer Risikoerhöhung der Herzinsuffizienz, wie eine Studie von Aviles belegen konnte (Aviles et al. 2005). Allerdings bleibt zu beachten, dass in dieser Studie nicht nur die Herzinsuffizienz, sondern auch das Vorliegen eines Myokardinfarkts als klinisches kardiales Ereignis gewertet wurde und aktuelle Therapiemodalitäten wie BEACOPP^{eskaliert} mit maximal 280 mg Doxorubicin/m² deutlich geringere Anthrazyklin-Dosen verwenden.

Für diese Therapien liegen noch keine prospektiven Daten vor, da das Risiko der kardialen Spätfolgen erst fünf bis zehn Jahre nach Therapie ansteigt (Swerdlow et al. 2007; Hull et al. 2003; Aviles et al. 2005). Neben der Zeit spielen auch Alter und das Vorliegen weiterer kardialer Risikofaktoren eine Rolle in der Entwicklung kardialer Langzeitfolgen (Aleman et al. 2007; Swerdlow et al. 2007; Hull et al. 2003; Myrehaug et al. 2008; Kupeli et al. 2009).

Angesichts dieser Daten besteht die Indikation zu einer gezielten kardialen Nachsorge, vor allem da bei jungen Patienten ein Risiko besteht, kardiale Beschwerden im Alter zu unterschätzen und die Prognose der KHK als Folge einer Hodgkin Behandlung nicht dem der Normalbevölkerung entspricht (Kleikamp, Schnepfer, and Korfer 1997). Ferner bieten Hodgkin Lymphom Patienten seltener typische Symptome und es konnte in asymptomatischen Patienten in bis zu 3,1% der Fälle akut interventionsbedürftige Stenosen nachgewiesen werden (King et al. 1996; Heidenreich et al. 2007).

Auch im Hinblick auf eine Klappenfunktionsstörung erscheint ein rechtzeitiges Screening sinnvoll. Wethal et al. untersuchten 116 Patienten 10 Jahre nach Therapie und konnten bei immerhin 31% eine moderate Klappeninsuffizienz feststellen. 51 Patienten dieser Kohorte wurden im Verlauf reevaluiert bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22 Jahren. Hier konnte eine eindeutige Verschlechterung bereits bestehender Klappenschäden nachgewiesen werden sowie das Auftreten von neuen Stenosen. Insgesamt mussten 3 Patienten sogar mit einem Klappenersatz versorgt werden (Wethal et al. 2009). Mittels der Echokardiographie steht hier ein wenig belastendes Untersuchungsinstrument zur Verfügung.

Leider gibt es derzeit noch keine Daten, die eine frühzeitige medikamentöse Behandlung einer Anthrazyklin-induzierten Herzinsuffizienz beurteilen, allerdings erscheint eine Verlaufskontrolle klinisch ratsam, um die Indikation zur Behandlung sorgfältig stellen zu können. Ferner sollte auch beachtet werden, dass für Frauen eine Schwangerschaft Einfluss auf eine bestehende Herzinsuffizienz haben kann. Dies gilt auch für entsprechende Herzklappenfehler.

Zu Empfehlung 11.29.

Bei vorliegendem Verdacht einer kardialen Erkrankung soll diese nach aktuellen Leitlinien diagnostiziert und ggf. behandelt werden (Nationale Versorgungsleitlinien Chronische KHK, 5. Auflage, 2019; <http://www.leitlinien.de/nvl/khk> Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz, 3. Auflage <https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>). Detaillierte Handlungsanweisungen zur Diagnostik und Therapie sind dort zu entnehmen.

11.3.2. Schilddrüse

11.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Früherkennung Schilddrüsenerkrankung Die Routineanamnese im Rahmen der Nachsorge soll die Symptome einer Hypo- oder Hyperthyreose miterfassen.	
GRADE not reported ⊕⊕⊕⊕ low	(Bethge et al. 2000; Illes et al. 2003; Hancock, Cox, and McDougall 1991) Gesamtüberleben Erkennen Organtoxizität	
	Starker Konsens	

11.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Eine Bestimmung von TSH soll einmal jährlich durchgeführt werden, wenn eine Bestrahlung mit möglicher Beteiligung der Schilddrüse erfolgt ist.	
GRADE not reported ⊕⊕⊕⊕ very low	(Bethge et al. 2000; Illes et al. 2003; Hancock, Cox, and McDougall 1991) Gesamtüberleben Erkennen Organtoxizität	
	Starker Konsens	

11.32.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Eine Therapie der vorliegenden Schilddrüsenfunktionsstörung soll nach aktuellen medizinischen Standards erfolgen.	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 11.30., 11.31. und 11.32.

Die Hypothyreose zählt zu den häufigen Spätfolgen der Therapie des Hodgkin Lymphoms. Insbesondere die Strahlentherapie ist für das erhöhte Risiko einer Hypothyreose verantwortlich. In der aktuellen Literatur wird eine Inzidenz von bis zu 35% in Folge einer Bestrahlung des Halses und Nackens, der oberen Thoraxapertur sowie nach Mantelfeld- oder totalnodaler Bestrahlung beschrieben. Gegenstand der Diskussion ist weiterhin, ob eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie zu einer Erhöhung des Risikos beiträgt. In einer Studie von Hancock et al. aus dem Jahre 1991 in der insgesamt 1787 Patienten auf das Vorliegen von Schilddrüsenfunktionsstörungen untersucht wurden, ließ sich ein Anstieg des Risikos für eine latente und/oder manifeste Hypothyreose von 40% auf 49% feststellen (Hancock, Cox, and McDougall 1991). In zwei kleineren Studien aus dem Jahr 2000 und 2003 konnte jedoch eine Risikoerhöhung im Falle einer kombinierten Therapie nicht nachgewiesen werden (Bethge et al. 2000; Illes et al. 2003). Jedoch zeigten alle drei Studien keine erhöhte Inzidenz der Hypothyreose im Falle einer alleinigen Chemotherapie (Hancock, Cox, and McDougall 1991; Bethge et al. 2000).

Ein erhöhtes Risiko wird ebenfalls für die Entwicklung eines Morbus Basedow beschrieben, wobei hier der Mechanismus und die Risikofaktoren noch nicht abschließend geklärt werden konnten (Hancock, Cox, and McDougall 1991; Bethge et al. 2000; Illes et al. 2003).

Somit ist der Hypo- wie auch der Hyperthyreose besondere Aufmerksamkeit im Rahmen der Nachsorge zu widmen. Angesichts eines erhöhten Risikos für die Entwicklung von Schilddrüsenkarzinomen (Michaelson et al. 2014; Dores et al. 2002; Ng et al. 2002; Swerdlow et al. 2000; Hodgson et al. 2007; van Leeuwen et al. 2000; Hancock, Cox, and McDougall 1991), sollte bei Patienten mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung bzw. Auffälligkeiten in Schilddrüsenpalpation auch eine maligne Genese der Beschwerden ausgeschlossen werden.

11.3.3. Pulmonale Toxizität

11.33.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Die Anamnese im Rahmen der Nachsorge <i>soll</i> Symptome der pulmonalen Fibrose miterfassen.	
	Starker Konsens	

11.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Eine Lungenfunktionsprüfung mit Ermittlung der Diffusionskapazität <i>sollte</i> 12 Monate nach Therapieende bestimmt werden, wenn Bleomycin und/oder eine Bestrahlung des Mediastinums und/oder der Lunge Bestandteil der Behandlung waren.	
GRADE	(Ng et al. 2008; Martin et al. 2005; Villani et al. 2002)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Erkennen Sekundärneoplasie bzw. Organtoxizität	
	Starker Konsens	

11.35.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Eine Lungenfunktionsprüfung mit Ermittlung der Diffusionskapazität <i>soll</i> bei Symptomen einer pulmonalen Beeinträchtigung bestimmt werden.	
	Starker Konsens	

11.36.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Eine Röntgenuntersuchung des Thorax <i>soll</i> bei Symptomen einer pulmonalen Beeinträchtigung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 11.33.

Bleomycin kann sowohl unter Therapie als auch nach Abschluss der Therapie zu schwerwiegenden Lungenschäden führen (Hirsch et al. 1996; Madabhavi et al. 2017; Martin et al. 2005; Ng et al. 2008; Sleijfer 2001) (Martin et al. 2005; Ng et al. 2008; Hirsch et al. 1996; Sleijfer 2001). Hierzu gehören die Bronchiolitis obliterans, die eosinophilen Hypersensitivität und die Entwicklung einer interstitiellen Pneumonitis. Im schlimmsten Falle können diese Erkrankungen bis zur pulmonalen Fibrose fortschreiten (Sleijfer 2001).

Auch eine Bestrahlung des Mediastinums kann vor allem in Kombination mit einer Bleomycinhaltigen Chemotherapie zur Strahlenpneumonitis und im Folgenden zur Entstehung einer pulmonalen Fibrose beitragen (Ng et al. 2008; Hirsch et al. 1996; Horning et al. 1994).

Zu den Empfehlungen 11.34., 11.35. und 11.36..

Nach gegenwärtiger Datenlage ist mit einer Inzidenz von bis zu 20% pulmonaler Toxizität auszugehen. In einer 2008 von Ng veröffentlichten Kohortenstudie wurden insgesamt 52 Patienten auf das Vorliegen einer eingeschränkten Diffusionskapazität prospektiv untersucht. Bei 35% konnte eine persistierend verminderte Diffusionskapazität ein halbes Jahr nach der initialen Hodgkin Lymphom Therapie festgestellt werden. Ein Jahr nach Therapie waren es noch immer 25% (Ng et al. 2008). Martin et al. analysierten 141 Patienten und konnten bei insgesamt 18% der Patienten eine Bleomycin-induzierte pulmonale Toxizität feststellen. Ferner zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, wenn Patienten mit nachgewiesener pulmonaler Toxizität mit Patienten ohne Beeinträchtigung der Lungenfunktion verglichen wurden (63% vs. 90%, p = 0,001). Dieser Unterschied wird durch insgesamt 6 Patienten erklärt, die aufgrund der Bleomycin-induzierten Schäden innerhalb von 9 Monaten nach Einleitung der Therapie verstarben (Martin et al. 2005). Die Mortalitätsrate der Bleomycintoxizität lag in der gesamten Studienpopulation bei 4,2%. Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer weiteren Analyse von Sun et al. nur eine Inzidenz der Toxizität von 11% und Bleomycin-

induzierter Mortalität von 3%. Zudem wurde kein negativer Effekt der Bleomycin-induzierten Toxizität auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben nachgewiesen (Sun et al. 2017).

11.3.4. Gonodale Toxizität

11.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patientinnen und Patienten sollen bezüglich ihres Kinderwunsches befragt werden und bei bestehendem Kinderwunsch durch einen Gynäkologen/Andrologen oder Reproduktionsmediziner beraten werden.	
GRADE	(Anderson et al. 2018a; Baxter et al. 2013; Bramswig, Riepenhausen, and Schellong 2015; De Bruin et al. 2008; Franchi-Rezgui et al. 2003; Haukvik et al. 2006; van der Kaaij et al. 2012; van der Kaaij et al. 2014)	
⊕⊕⊕⊕ low	Schwangerschaften	
⊕⊕⊕⊕ low	Fertilität	
⊕⊕⊕⊕ low	Primär ovarielles Versagen	
	Starker Konsens	

11.38.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Patientinnen sollen über Störungen der Menstruation befragt werden und bei Auffälligkeiten einem Gynäkologen zur weiteren Diagnostik und Behandlung vorgestellt werden.	
GRADE	(Behringer et al. 2005; Behringer, Thielen, Mueller, Goergen, Eibi, et al. 2012)	
⊕⊕⊕⊕ low	Sekundäre Amenorrhoe	
	Starker Konsens	

11.39.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Patientinnen sollen über Symptome einer vorzeitigen Menopause befragt werden und bei Auffälligkeiten einem Gynäkologen oder Endokrinologen zur weiteren Diagnostik und Beratung vorgestellt werden.	
GRADE	(Franchi-Rezgui et al. 2003; Haukvik et al. 2006; De Bruin et al. 2008; van der Kaaij et al. 2012; Falorio et al. 2013; Letourneau et al. 2012)	
⊕⊕⊕⊕ low	Vorzeitige Menopause	
	Starker Konsens	

11.40.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten <i>sollen</i> auf das Vorliegen von Symptomen eines Testosteronmangels befragt werden. Bei Auffälligkeiten <i>soll</i> eine Hormonanalyse durchgeführt bzw. eine Vorstellung bei einem Endokrinologen oder Andrologen veranlasst werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low	(Kiserud et al. 2009) Testosteronmangel	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 11.37., 11.39.11.38., 11.39. und 11.40.

Siehe auch Kapitel [10.6. „Fertilitätsprotektive Maßnahmen“](#). Bei männlichen und weiblichen Patienten kann es durch Strahlen- und Chemotherapie zu einer Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit kommen (Baxter 2013). Bei Männern führen bereits Strahlendosen von $\geq 1,2$ Gy der Gonaden zu einer Reduktion der Spermatogenese (Howell and Shalet 2001). Auch eine chemotherapeutische Behandlung kann bei Verwendung von Alkylanzien, insbesondere Procarbazin und Cyclophosphamid, dosisabhängig das Infertilitätsrisiko erhöhen (Howell and Shalet 2001; Sieniawski et al. 2008; Kiserud et al. 2007). Dagegen erscheinen alkylanzienfreie Therapieregime wie ABVD nur mit einem gering erhöhten Infertilitätsrisiko verbunden zu sein (Kiserud et al. 2007; Kulkarni et al. 1997; Paoli et al. 2016).

In Abhängigkeit vom Einsatz und der Dosis alkylierender Substanzen liegt die Erholungsphase nach Abschluss der Chemotherapie zwischen 1 und 5 Jahren für 70% der Patienten; aber auch längere Verläufe sind bekannt und dokumentiert. Die Wahrscheinlichkeit für die Erholung ist am höchsten während der ersten 24 Monate (Verweis auf: S2k Leitlinie zur Fertilitätserhaltung bei onkologischen Erkrankungen, Version 1.0; <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-082.html>). Wiederholte Spermioogramme nach Abschluss der Therapie sind daher sinnvoll.

Ferner kann es beim männlichen Geschlecht zu Beeinträchtigung der Produktion von Sexualhormonen kommen. So konnten Kiserud et al. bei insgesamt 66% der untersuchten Hodgkin Lymphom Patienten einen endogenen Hypogonadismus nachweisen (Kiserud et al. 2009).

Bei Patientinnen hat neben der Therapieform auch das Alter einen entscheidenden Einfluss auf das Infertilitätsrisiko (Anderson et al. 2018a; Bramswig, Riepenhausen, and Schellong 2015). Bei einer gonadalen Bestrahlung mit 2,5 bis 5 Gy kam es bei Frauen im Alter zwischen 15 und 40 Jahren in 30 – 40 % zu einer dauerhaften Sterilität. Jedoch führte die gleiche Strahlendosis bei Frauen über 40 Jahren in 90% zu einer persistierenden Sterilität (Ash 1980). Im Falle einer chemotherapeutischen Behandlung, insbesondere bei Verwendung von Alkylanzien, steigt das Risiko bereits ab einem Alter von 30 Jahren noch stärker als bei jüngeren Patientinnen an (Behringer et al. 2005; Behringer, Thielen, Mueller, Goergen, Eibl, et al. 2012). Ferner kann die Behandlung eines Hodgkin Lymphoms zum vorzeitigen Einsetzen der Menopause und dauerhaften hormonellen Störung führen (Behringer et al. 2005; Franchi-Rezgui et al. 2003; De Bruin et al. 2008; Haukvik et al. 2006; Behringer et al. 2010; Falorio et al. 2013; Letourneau et al. 2012; van der Kaaij et al. 2012).

Somit sollte auch nach der Behandlung eines Hodgkin Lymphoms die Erholung der Gonadenfunktion erfragt und im Falle von Beschwerden durch weitere Diagnostik überprüft werden. Insbesondere bei Kinderwunsch soll eine zügige Beratung durch einen in der Behandlung von Krebspatienten erfahrenen Gynäkologen, Andrologen oder Reproduktionsmediziner erfolgen ((van der Kaaij et al. 2014).

11.3.5. Fatigue

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am 16.08.2019)

11.41.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Im Rahmen der Nachsorge <i>soll</i> überprüft werden, ob Fatigue-Symptome vorliegen.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low	(Daniels et al. 2013; Daniels et al. 2014; Kreissl et al. 2016; Behringer et al. 2016) Inzidenz Fatigue	
	Starker Konsens	

11.42.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Zur Reduzierung des Fatigue-Syndroms bei Krebspatienten (cancer-related fatigue) <i>soll</i> ein sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientierendes Ausdauertraining im Rahmen der Bewegungstherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	Gesamte Empfehlung übernommen aus: S3-Leitlinie Psychoonkologie, Version 1.1	
	Starker Konsens	

Zu den Empfehlungen 11.41. und 11.42.

Bei Fatigue handelt es sich definitionsgemäß um ein andauerndes, subjektives Gefühl der physischen, emotionalen und/oder geistigen Ermüdung bzw. Erschöpfung, welches unverhältnismäßig ist zu vorangegangenen Aktivitäten und alltägliche Funktionen beeinträchtigt (Berger et al. 2010). Auf Basis von verfügbaren Querschnittstudien wird der Anteil von betroffenen Patienten auf ca. 40% geschätzt (Loge et al. 1999; Fobair et al. 1986; Roper et al. 2009; Ruffer et al. 2003). Auch neue prospektive Studien konnten zeigen, dass Fatigue selbst Jahre nach Abschluss der Therapie ein relevantes Problem für Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms darstellt (Ganz et al. 2003; Heutte et al. 2009; Kreissl et al. 2016; Behringer et al. 2016; Daniels et al. 2013). In einer Veröffentlichung von Kreissl et al. wurde mit Hilfe der Auswertung des EORTC QLQ-C30-Fragebogen Fatigue vor und 2 bzw. 5 Jahre nach Therapie abgefragt. Patienten mit einer höheren Tumorlast berichteten häufiger Fatigue vor Therapiebeginn. Insgesamt

fand sich eine hohe Zahl an Patienten mit schwerer akuter und chronischer Fatigue (frühe Stadien: 17%, intermediäre Stadien 27%, fortgeschrittene Stadien 22%), was den hohen Interventionsbedarf verdeutlicht (Kreissl et al. 2016).

(Behringer et al. 2016) konnten negative Auswirkungen von Fatigue auf die soziale Reintegration und Lebensqualität, mit Einschränkungen im Berufsleben und finanzielle Belastungen, feststellen. Bereits vor Therapie berichteten 37% von einer schweren Fatigue, definiert als Wert ≥ 50 auf der 0-100 Punkte umfassenden Skala des EORTC-Questionnaire Core 30. In der Nachbeobachtungszeit berichteten noch 20-24% der an Hodgkin Lymphom Erkrankten eine schwere Fatigue. Schwerwiegende Fatigue bereits vor Therapie war mit einem signifikant verminderten PFS und einem Trend zu einem niedrigeren OS verbunden. Außerdem wurde eine negative Assoziation zwischen schwerer Fatigue und einem Beschäftigungsverhältnis beobachtet: 5-Jahre nach Therapie arbeiten nur 51% der Frauen und 63% der Männer verglichen mit Patienten, ohne Fatigue, bei denen 78% der Frauen und 90% der Männer einer Arbeit nachgingen (Behringer et al. 2016).

Die Pathophysiologie der Erkrankung ist bisher nur unvollständig verstanden. Zudem gibt es keine diagnostische Methode, die allein eine „Cancer Related Fatigue“ (CRF) sicher diagnostizieren kann. Daher beruhen das Screening und die Diagnose der Erkrankung auf einem multimodalen Ansatz (Howell et al. 2013). Angesichts der klinischen Symptomatik sollten zunächst andere organische und psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen werden, für die bereits etablierte Behandlungskonzepte entwickelt und validiert wurden. Ferner gibt es geeignete, validierte Fragebögen, wie z.B. MFI-20, EORTC QLQ-C30, FAQ, FACT-F, PFS oder FSI zur weiteren Diagnostik. Eine Aufstellung der empfohlenen Messinstrumente wird derzeit von der Deutschen Fatigue Gesellschaft erarbeitet.

Bislang gibt es noch wenig Evidenz zur effektiven Behandlung von Fatigue. Derzeit findet sich vor allem für Sportinterventionen die beste Evidenz, aber auch ein psychoonkologischer Ansatz sollte in die Behandlung einfließen (McNeely and Courneya 2010). Besteht der Verdacht auf Fatigue, sollte der Patient an einen in der Behandlung von Fatigue erfahrenen Arzt oder Psychologen überwiesen werden. Unterstützende Informationen zu Fatigue und deren Therapie bietet der Internetauftritt der Deutschen Fatigue Gesellschaft (<https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/>).

12. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung und Auswertung der Qualitätsbeurteilung der zugrundeliegenden Strukturen und Prozesse dient. Das vorrangige Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Qualitätsindikatoren als qualitätsbezogene Kennzahlen sind damit ein wesentlicher Bestandteil des Qualitätsmanagements. Dabei ist zu beachten, dass einzelne Indikatoren jeweils nur einen Aspekt des komplexen Versorgungsgeschehens beleuchten. Der Auswahl geeigneter Indikatoren kommt deshalb große Bedeutung zu.

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Die Qualitätsindikatoren werden mit dem 3. Update dieser Leitlinie aktualisiert. Daher gelten für die jetzige Version die Qualitätsindikatoren der vorherigen Version 2.1.

Tabelle 9: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.		

QI 1: Histologische Diagnostik (seit 2013)

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit Biopsie u/o Exzision LK</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit histologischer Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms</p>	<p><u>3.3.</u></p> <p>Die histologische Diagnose <i>soll</i> an der Biopsie eines ganzen Lymphknotens oder eines anderen primär befallenen Organs gestellt werden.</p>	<p>EK, Starker Konsens</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Biopsie u/o Exzision eines Lymphknoten (LK) zur histologischen Diagnostikstellung bei Erstdiagnose Hodgkin Lymphom</p>
--	--	---

QI 2: Anforderungen an die Diagnostik (seit 2013)

<p>Zähler: Anzahl Patienten, die die Diagnostik BSG, CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax und Knochenmarkbiopsie erhalten haben</p> <p>Nenner:</p>	<p><u>3.7.</u></p> <p>Die initialen Diagnostik-Untersuchungen <i>sollen</i> Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, bildgebende Verfahren (CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax, Sonografie und PET/CT* umfassen.</p>	<p>EK, Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig Durchführung der genannten Diagnostik-Untersuchungen bei Patienten mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom</p>
--	--	---

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.		
Alle Patienten mit gesicherter Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms		
<p>Anmerkung: Der Zähler ist ggw. nicht mit dem aktualisierten einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (= BDS) der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Stand: 12.02.2014) abzubilden</p>		

QI 3: PET/CT im Staging (neu 2018)

Zähler:	<u>3.14.</u>	Empfehlungsgrad A
Anzahl Pat. mit PET/CT während Staging	Die PET/CT* <i>soll</i> im Rahmen des initialen Stagings zur Stadienbestimmung durchgeführt werden.	Qualitätsziel: Möglichst häufig Durchführung PET/CT im Rahmen des Stagings
Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom		
<p>Anmerkung: Der Zähler ist ggw. nicht mit dem aktualisierten einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (= BDS) (Stand: 12.02.2014) abzubilden</p>		

QI 4: Interim-PET/CT bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom (neu 2018)

Zähler:	<u>7.4.</u>	Empfehlungsgrad A
Anzahl Patienten mit Interim-PET/CT	Mit Hilfe der PET/CT während einer laufenden Chemotherapie (Interim-PET/CT) <i>soll</i> das individuelle Ansprechen auf die Therapie frühzeitig erfasst werden.	Qualitätsziel: Möglichst häufig Interim-PET/CT bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom und BEA-COPP-Chemotherapie
Nenner: Alle Patienten mit Hodgkin-Lymphom Stadium III A o. B o Stadium IV A o. B u BEA-COPP-Chemotherapie	Im Rahmen von Studien (GHSG HD18) wurde gezeigt, dass das FDG-PET/CT nach 2 Zyklen Chemotherapie mit BEA-COPP eine Selektion der Patienten erlaubt, bei denen eine weitere Reduktion der Chemotherapie möglich ist.	
<p>Anmerkung: Der Zähler ist ggw. nicht mit dem aktualisierten einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (= BDS) (Stand: 12.02.2014) abzubilden</p>		

Qualitätsindikator Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--	---------------------	--

QI 5: BEACOPP_{eskaliert} bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom (seit 2013)

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit BEACOPP eskaliert</p> <p>Nenner: Alle erwachsenen Patienten bis zu 60 Jahren mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom im Stadium III A o. B oder Stadium IV A o. B</p>	<p><u>7.2.</u> Erwachsene Patienten bis zu 60 Jahren mit fortgeschrittenem HL sollen mit BEACOPP_{eskaliert} behandelt werden.</p> <p><u>7.3.</u> Die Anzahl der Zyklen richtet sich nach dem Ergebnis des Interim-Stagings mittels PET/CT* nach 2 Zyklen. PET/CT-negative Patienten sollen 2 weitere Zyklen BEACOPP_{eskaliert}, PET/CT-positive Patienten sollen, wie bisher, 4 weitere Zyklen erhalten.</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Behandlung mit BEACOPP eskaliert bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom</p>
--	---	--

QI 6: PET/CT nach Chemotherapie bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom (neu 2018)

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit PET/CT nach BEACOPP_{eskaliert}</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom Stadium III A o. B oder Stadium IV A o. B u BEACOPP_{eskaliert}</p>	<p><u>7.5.</u> Mit Hilfe der PET/CT nach Therapie soll das individuelle Ansprechen auf die Chemotherapie beurteilt werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig PET/CT nach BEACOPP- Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom</p>
--	---	--

Anmerkung: Der Zähler ist ggw. nicht mit dem aktualisierten einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (= BDS) (Stand: 12.02.2014) abzubilden

QI 7: Strahlentherapie bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom (seit 2013)

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit lokaler Strahlentherapie (30 Gy)</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom im Stadium III A o. B oder Sta-</p>	<p><u>7.8.</u> Patienten, die auf die Chemotherapie angesprochen haben, aber PET/CT*-positives Restgewebe zeigen, sollen eine lokale Strahlentherapie erhalten.</p> <p><u>7.9.</u> Patienten in fortgeschrittenen Stadien, die eine vorausgegangene Polychemotherapie erhalten haben und bei denen</p>	<p>Empfehlungsgrad A</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig lokale Strahlentherapie (30 Gy)</p>
---	---	---

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.		
dium IV A o. B, nach BEACOP-P _{eskaliert} und mit PET positivem Resttumor	eine Indikation für eine additive Strahlentherapie besteht, sollen mit einer Dosis von 30 Gy bestrahlt werden.	bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom
Anmerkung: Positiver Resttumor = nicht „no change“ im BDS		

QI 8: Diagnosesicherung bei Rezidiv eines NLPHL (seit 2018)

Zähler:	<u>8.18.</u>	EK, Starker Konsens
Anzahl Patienten mit LK-Biopsie zur Diagnosesicherung	Bei Patienten mit einem NLPHL, bei denen der Verdacht auf ein Rezidiv besteht, soll eine erneute Diagnosesicherung mittels Lymphknotenbiopsie erfolgen, da das Risiko für eine Transformation des NLPHL in ein aggressives Non-Hodgkin Lymphom besteht.	Qualitätsziel: Möglichst häufig LK-Biopsie zur Diagnosesicherung bei Patienten mit Rezidiv eines NLPHL
Nenner: Alle Patienten mit Rezidiv eines NLPHL		

QI 9: Rezidivtherapie bei Hodgkin Lymphom (seit 2013)

Zähler:	<u>9.7.</u>	Empfehlungsgrad A
Anzahl von Patienten mit autologer Stammzelltransplantation	Patienten bis 60 Jahre ohne schwere Begleiterkrankungen sollen bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.	Qualitätsziel: Möglichst häufig autologe Stammzelltransplantation bei Patienten bis 60 Jahre mit 1. Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms
Nenner: Alle Patienten bis 60 Jahre mit 1. Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms		

13. Anhänge

13.1. Übersicht der Änderungen in Version 3

Tabelle 10: Aktualisierte, modifizierte und neue Empfehlungen in Version 3

Version 2.1 (2019)	Version 3.0/3.1/3.2
<p>3.6</p> <p>Nach histologischer Diagnosesicherung sollen die Ausbreitungsdiagnostik und die Organfunktionsdiagnostik sowie eventuelle fertilitätserhaltende Maßnahmen innerhalb von 4 Wochen abgeschlossen sein.</p>	<p>3.6</p> <p>Nach histologischer Diagnosesicherung sollen die Ausbreitungsdiagnostik und die Organfunktionsdiagnostik sowie eventuelle fertilitätserhaltende Maßnahmen innerhalb von 4 Wochen abgeschlossen sein. Insgesamt sollte jedoch angestrebt werden, dass die Diagnostik nach 2 Wochen abgeschlossen ist.</p>
<p>3.7.</p> <p>EK</p> <p>Die Diagnostik-Untersuchungen sollen Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, bildgebende Verfahren (CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax und PET/CT* (siehe Kapitel 3.4.1 "Stellenwert des PET/CT")) umfassen.</p> <p>*CAVE: In der Diagnostik ist die PET-Untersuchung außerhalb des initialen Stagings nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</p>	<p>3.7.</p> <p>EK</p> <p>Die initialen Diagnostik-Untersuchungen sollen Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, bildgebende Verfahren (CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax, Sonografie und PET/CT (siehe Kapitel 3.4.1 "Stellenwert des PET/CT")) umfassen.</p>
<p>3.8.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Beim Ausschluss eines Knochenmarkbefalls im PET/CT* soll auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden.</p> <p>*CAVE: In der Diagnostik ist die PET-Untersuchung außerhalb des initialen Stagings nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</p>	<p>3.8.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Bei keinem Hinweis auf einen Knochenmarkbefall in der PET/CT, soll auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden.</p>
<p>3.14.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Das PET/CT* soll im Rahmen des Stagings zur Stadienbestimmung durchgeführt werden.</p>	<p>3.14.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Die PET/CT soll im Rahmen des initialen Stagings zur Stadienbestimmung durchgeführt werden.</p>

Version 2.1 (2019)	Version 3.0/3.1/3.2
*CAVE: In der Diagnostik ist die PET-Untersuchung außerhalb des initialen Stagings nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
3.15. Empfehlungsgrad: B Eine PET/CT*-Untersuchung sollte bei der Planung einer involved-site Bestrahlung durchgeführt werden. *CAVE: In der Diagnostik ist die PET-Untersuchung außerhalb des initialen Stagings nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	<u>3.15.</u> Empfehlungsgrad: B Die initiale PET/CT sollte zur Bestrahlungsplanung verwendet werden.
5.10. Empfehlungsgrad: 0 Patienten mit einer Indikation zur Strahlentherapie können mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) oder volumetrisch modulierter Strahlentherapie (VMAT) bestrahlt werden.	<u>5.9.</u> Empfehlungsgrad: 0 Patienten mit einer Indikation zur Strahlentherapie können mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) bestrahlt werden, solange eine sorgfältige Bewertung der Niedrigdosisbelastung von Risikoorganen erfolgt
5.12. Empfehlungsgrad: 0 Die Verwendung von Protonenbestrahlung kann bei ausgewählten Patienten mit strenger Indikation (z.B. prä- und/oder parakardialer Befall bei jungen Patientinnen) erwogen werden.	<u>5.11.</u> Empfehlungsgrad: 0 Die Verwendung von Protonenbestrahlung kann bei ausgewählten Patienten mit strenger Indikation (z.B. prä- und/oder parakardialer Befall bei jungen Patienten) erwogen werden. *CAVE: Keine Kassenleistung.
5.6. EK Das PET/CT* nach 2 Zyklen ABVD kann als individuelle Entscheidung - z.B. bei jungen Patientinnen- durchgeführt und im Falle eines negativen PET/CTs der Nutzen der konsolidierenden Strahlentherapie mit dem potentiellen Sekundär malignomrisiko abgewogen werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen	<u>5.12.</u> Empfehlungsgrad: A Die PET/CT* nach 2 Zyklen ABVD soll durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert) <i>in Version 3.1 gestrichen</i>

Version 2.1 (2019)	Version 3.0/3.1/3.2
Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	<p>5.13.</p> <p>Empfehlungsgrad: B</p> <p>Im Falle einer positiven PET/CT sollte eine Therapieintensivierung in Form von zwei zusätzlichen Chemotherapiezyklen BEACOPP_{eskaliert} erwogen werden.</p> <p>5.14.</p> <p>Empfehlungsgrad: 0</p> <p>Ein Verzicht auf die konsolidierende Strahlentherapie bei PET-Negativität nach zwei bis drei Zyklen ABVD kann daher nur individuell unter Abwägung des Risikos eines Rezidivs und einer Strahlentherapie-assoziierten Sekundärneoplasie oder Organtoxizität diskutiert werden (s. auch Empfehlung 5.6).</p>
6.3. Empfehlungsgrad: A Es sollen insgesamt 4 Zyklen Polychemotherapie verabreicht werden.	<p>6.2.</p> <p>Patienten mit Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms im intermediären Stadium sollen mit insgesamt 4 Zyklen Polychemotherapie behandelt werden.</p>
6.4. Empfehlungsgrad: B Patienten bis 60 Jahre mit Hodgkin Lymphom sollte eine Chemotherapie bestehend aus 2 Zyklen BEACOPP _{eskaliert} gefolgt von 2 Zyklen ABVD im Rahmen der Kombinationstherapie appliziert werden.	<p>6.3.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Patienten ≤60 Jahre mit Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms im intermediären Stadium sollen mit einer Chemotherapie bestehend aus 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} gefolgt von 2 Zyklen ABVD („2+2“) behandelt werden.</p>
6.5. Empfehlungsgrad: B Bei Kontraindikation oder Ablehnung von BEACOPP _{eskaliert} sollte eine Chemotherapie bestehend aus 4 Zyklen ABVD als nächstbeste Option gewählt werden.	<p>6.4.</p> <p>Empfehlungsgrad: B</p> <p>Bei Kontraindikation oder Ablehnung von BEACOPP_{eskaliert} sollte eine Chemotherapie bestehend aus 4 Zyklen ABVD (bzw. 2 Zyklen ABVD + 2 Zyklen AVD bei Patienten >60 Jahren) als nächstbeste Option gewählt werden.</p>
6.6. Empfehlungsgrad: B	<p>6.5.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p>

Version 2.1 (2019)	Version 3.0/3.1/3.2
Nach einer Chemotherapie mit 2 Zyklen BEACO-PP _{eskaliert} gefolgt von 2 Zyklen ABVD („2+2“) sollte eine konsolidierende RT mit einer Dosis von 30 Gy appliziert werden.	Nach einer Chemotherapie mit 2 Zyklen BEACO-PP _{eskaliert} gefolgt von 2 Zyklen ABVD („2+2“) soll eine PET/CT zur Entscheidung über einer konsolidierenden RT durchgeführt werden.
-	<u>6.6.</u> (neu) Empfehlungsgrad: B Bei PET-negativer kompletter Remission (Deauville-Score ≤3) nach einer Chemotherapie mit „2+2“ sollte keine konsolidierende RT durchgeführt werden.
-	<u>6.7.</u> (neu) Empfehlungsgrad: A Bei PET-positiver Remission (Deauville-Score ≥4) nach einer Chemotherapie mit „2+2“ soll eine konsolidierende RT durchgeführt werden.
6.7. Empfehlungsgrad: B Im Falle einer Chemotherapie mit 4 Zyklen ABVD soll eine konsolidierende RT mit einer Dosis von 30 Gy appliziert werden.	<u>6.8.</u> Empfehlungsgrad: A Nach einer Chemotherapie mit 4 Zyklen ABVD soll eine konsolidierende RT mit einer Dosis von 30 Gy unabhängig vom PET-Status durchgeführt werden.
6.9. Empfehlungsgrad: A Im Anschluss an eine systemische Chemotherapie soll eine „involved-site“ (Gervais-Fagnou et al.) gegenüber einer „involved-field“ (IF-)RT bevorzugt angewendet werden.	<u>6.9.</u> Empfehlungsgrad: A Eine konsolidierende Bestrahlung soll bevorzugt in „involved-site“ (Gervais-Fagnou et al.) gegenüber „involved-field“ (IF-) Technik durchgeführt werden.
-	<u>8.22.</u> (neu) EK Während der gesamten Schwangerschaft soll eine enge Kooperation der interdisziplinären Fachexperten erfolgen (insbesondere Gynäkologen/Geburtshelfer, Neonatologen und Onkologen).
-	<u>8.23.</u> (neu) EK

Version 2.1 (2019)	Version 3.0/3.1/3.2
	Aufgrund der hohen Risiken (z.B. fetale Fehlbildungen) sollte bei schwangeren Patientinnen mit Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms im ersten Trimenon - sofern vertretbar - der Beginn der Chemotherapie bis zum Beginn des 2. Trimenons unter engmaschiger klinischer Kontrolle verzögert werden.
-	<p>8.24. (neu)</p> <p>EK</p> <p>Ist die Therapie des Hodgkin Lymphoms im ersten Trimenon indiziert, sollen mit der Patientin im Rahmen einer individuellen Risiko-/Nutzenanalyse für Mutter und Fetus die vorhandenen Optionen diskutiert werden.</p>
-	<p>8.25. (neu)</p> <p>EK</p> <p>Patientinnen, bei denen das Hodgkin Lymphom im zweiten oder dritten Trimenon diagnostiziert wurde, kann prinzipiell eine Chemotherapie verabreicht werden. Es soll individuell, im engen Austausch mit interdisziplinären Fachexperten, geprüft werden, ob ein Zuwarten bis zur Entbindung unter engmaschiger klinischer Kontrolle eine Option darstellt.</p>
-	<p>8.26. (neu)</p> <p>EK</p> <p>Die Dosis der Chemotherapeutika sollte an das aktuelle Gewicht der Patientin angepasst werden.</p>
-	<p>8.27. (neu)</p> <p>EK</p> <p>Frühgeburtlichkeit, insbesondere vor 32 SSW, sollten vermieden werden.</p>
-	<p>8.28. (neu)</p> <p>EK</p> <p>Eine Chemotherapie sollte spätestens zwischen der 35. und 37. Schwangerschaftswoche beendet werden, bzw. 2 Wochen vor Entbindung.</p>

Version 2.1 (2019)	Version 3.0/3.1/3.2
-	<p>8.29. (neu)</p> <p>EK</p> <p>In der Schwangerschaft sollte auf Strahlentherapie verzichtet werden.</p>
-	<p>8.30. (neu)</p> <p>EK</p> <p>Patientinnen, die eine Chemotherapie während der Schwangerschaft erhalten, können die konsolidierende Bestrahlung nach der Entbindung erhalten. Zwischen Abschluss der Chemotherapie und Beginn der Bestrahlung sollten nicht mehr als 12 Wochen liegen.</p>
-	<p>8.31. (neu)</p> <p>EK</p> <p>Bei schwangeren Patientinnen mit einem Hodgkin Lymphom soll ein engmaschiges geburts-hilfliches Monitoring erfolgen, d.h. es sollte alle 3 Wochen eine Ultraschalluntersuchung mit Fetometrie, Fruchtwasser- und fetaler Dopplerkontrolle zusätzlich zu den Standarduntersuchungen erfolgen.</p>
<p>9.1.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Zur Diagnose und Stadienbestimmung eines rezidierten oder eines persistierenden Hodgkin Lymphoms soll ein CT oder PET/CT* durchgeführt werden.</p> <p>*CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</p>	<p>9.1.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Zur Diagnose und Stadienbestimmung eines rezidierten oder refraktären Hodgkin Lymphoms soll eine diagnostische CT mit Kontrastmittel und eine PET/CT* durchgeführt werden.</p> <p>*CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert) – <i>in Version 3.1 gestrichen</i></p>
<p>9.2</p> <p>Wenn mittels PET/CT* der Rezidiv- oder Persistenzverdacht eines Hodgkin Lymphoms gestellt wird, soll eine histologische Sicherung angestrebt werden (siehe auch Kapitel 3 „Diagnostik und Stadieneinteilung“).</p> <p>*CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen</p>	<p>9.2</p> <p>Wenn mittels CT oder PET/CT* ein rezidiertes oder refraktäres Hodgkin Lymphom festgestellt wird, soll eine histologische Sicherung angestrebt werden (siehe auch Kapitel 3 „Diagnostik und Stadieneinteilung“).</p> <p>*CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen</p>

Version 2.1 (2019)	Version 3.0/3.1/3.2
Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert) – <i>in Version 3.1 gestrichen</i>
<p>9.4</p> <p>Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom soll nach der Salvage-Therapie vor der autologen Transplantation eine PET/CT durchgeführt werden.</p> <p>*CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</p>	<p>9.4</p> <p>Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom soll nach der Salvage-Therapie vor der autologen Transplantation eine PET/CT* <u>zur Einschätzung der Prognose</u> durchgeführt werden.</p> <p>*CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert) – <i>in Version 3.1 gestrichen*</i></p>
<p>9.10</p> <p>Patienten sollen vor der Hochdosistherapie bei einer autologen Transplantation eine Salvage-Therapie erhalten.</p>	<p>9.10</p> <p>Patienten sollen vor der Hochdosistherapie bei einer autologen Transplantation eine Reinduktionschemotherapie (Salvage-Therapie) erhalten.</p>
<p>9.26.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sollen mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden.</p>	<p><u>9.25.</u></p> <p>Empfehlungsgrad: B</p> <p>Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sollten mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden.</p>
<p>9.30.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom sollen nicht mit einer myeloablativen Konditionierung allogene transplantiert werden.</p>	<p><u>9.29.</u></p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Transplantation geplant ist, sollen nicht mit einer myeloablativen Konditionierung behandelt werden.</p>
<p>9.32.</p> <p>Empfehlungsgrad: 0</p> <p>Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein HLA-gematchter Geschwisterspender vorliegt, können auch mit nicht verwandtem Spender, haploidentischem Spender oder Nabelschnurblut transplantiert werden.</p>	<p><u>9.31.</u></p> <p>Empfehlungsgrad: 0</p> <p>Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein HLA-gematchter Geschwisterspender vorliegt, können auch mit nicht verwandtem Spender oder haploidentischem Spender transplantiert werden.</p>

Version 2.1 (2019)	Version 3.0/3.1/3.2
<p>10.3.</p> <p>Die prophylaktische Gabe von Antibiotika erfolgt in Abhängigkeit von dem geplanten Chemotheschema:</p> <p>Empfehlungsgrad: B</p> <p>1. ABVD: eine prophylaktische Antibiotika-Gabe sollte nicht empfohlen werden</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>2. BEACOPP^{eskaliert}/Hochdosistherapie für Patienten mit Rezidiv: Eine Antibiotika-Prophylaxe soll gegeben werden</p>	<p>10.3.</p> <p>Die prophylaktische Gabe von Antibiotika erfolgt in Abhängigkeit von dem geplanten Chemotheschema:</p> <p>Empfehlungsgrad: B</p> <p>1. ABVD: eine prophylaktische Antibiotika-Gabe sollte nicht routinemäßig empfohlen werden</p> <p>EK</p> <p>2. BEACOPP^{eskaliert}: Eine Antibiotika-Prophylaxe mit Cotrim soll für die Gesamtdauer der Therapie gegeben werden. Zusätzlich sollte eine Prophylaxe mit einem Fluorchinolon der Gruppe 2 oder 3 während Aplasiephasen gegeben werden.</p>
<p>10.10.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Die fertilitätsprotektive Maßnahme soll stadienadaptiert erfolgen, da die therapiebedingte Gonadotoxizität von der applizierten Dosis abhängig ist.</p> <p>Empfehlungsgrad: B</p> <p>Folgende medikamentöse und reproduktionsmedizinische Verfahren sollten angeboten werden:</p> <p>1. Medikamentöse Maßnahmen</p> <p style="padding-left: 20px;">Gonadotropin releasing hormone (GnRH)-Analoge kombiniert mit der „Pille“</p> <p>2. Reproduktionsmedizinische Verfahren</p> <p style="padding-left: 20px;">Kryokonservierung von befruchteten/unbefruchteten Eizellen</p> <p style="padding-left: 20px;">Einfrieren von ovariellem Gewebe</p>	<p><u>10.10.</u></p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Die Empfehlung zum Einsatz fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei erwachsenen weiblichen Patientinnen mit einem Hodgkin-Lymphom soll Alter und potentielle Gonadotoxizität der Behandlung (in Abhängigkeit von Dosis, Wirksubstanz und Regime der Chemotherapie, ggf. Strahlentherapie) berücksichtigen.</p> <p>Empfehlungsgrad: B</p> <p>Folgende medikamentöse und reproduktionsmedizinische Verfahren sollten erwogen werden:</p> <p>1. Medikamentöse Maßnahmen</p> <p style="padding-left: 20px;">Gonadotropin releasing hormone (GnRH)- Analoga zusammen mit hormonellen kombinierten Kontrazeptiva oder Östrogen transdermal</p> <p>2. Reproduktionsmedizinische Verfahren</p> <p style="padding-left: 20px;">Kryokonservierung von befruchteten/unbefruchteten Eizellen</p> <p style="padding-left: 20px;">Einfrieren von Ovar-Gewebe*</p>
<p>10.13.</p> <p>EK</p> <p>Aufgrund des erhöhten Risikos für sekundäre solide Tumore, insbesondere Bronchialkarzinome, soll dem Patienten empfohlen werden, nicht zu rauchen</p>	<p><u>10.13.</u></p> <p>EK</p> <p>Aufgrund des erhöhten Risikos für sekundäre solide Tumore, insbesondere Bronchialkarzinome, soll dem Patienten in besonderer Weise empfohlen werden, nicht zu rauchen. Es soll auf</p>

Version 2.1 (2019)	Version 3.0/3.1/3.2
	strukturierte Raucherentwöhnungsprogramme hingewiesen werden.
	<u>10.14.</u> (neu) EK Nach Therapie soll allen Patienten eine medizinische Rehabilitation angeboten werden zur Sicherung der Teilhabe am Arbeitsleben und am Leben in der Gesellschaft.
11.6. Empfehlungsgrad: B In der Nachsorge von asymptomatischen Patienten in kompletter Remission ohne klinischen Hinweis auf das Vorliegen eines Rezidivs sollte keine Routine CT erfolgen.	<u>11.6.</u> Empfehlungsgrad: B In der Nachsorge von asymptomatischen Patienten in kompletter Remission ohne klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidivs sollte keine Routine CT erfolgen.
11.12. EK Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms sollen dazu angehalten werden, alle im Rahmen der Krebsfrüherkennung empfohlenen Untersuchungen wahrzunehmen.	<u>11.12.</u> EK Langzeitüberlebende eines Hodgkin Lymphoms sollen dazu angehalten werden, alle im Rahmen der Krebsfrüherkennung angebotenen Untersuchungen wahrzunehmen.
11.15. Empfehlungsgrad: B Frauen, die bei Erstdiagnose < 30 Jahre alt waren und bei denen im Bereich des Thorax oder der Axillen bestrahlt wurde, sowie Frauen, die eine Mantelfeld, subtotale, totalnodale oder Ganzkörperbestrahlung erhalten haben, sollten ab 8 Jahre nach Therapie regelmäßig auf das Vorliegen eines Mammakarzinoms untersucht werden. Hierbei soll sich an den aktuell geltenden Leitlinien für das Mammakarzinom orientiert werden.	<u>11.15.</u> Empfehlungsgrad: B Frauen, die bei Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms < 30 Jahre alt waren und im Thoraxbereich bestrahlt wurden, sollte ab 8 Jahre nach Therapie die Teilnahme an intensivierten Früherkennungsuntersuchungen in spezialisierten Zentren angeboten werden. *CAVE: Keine Kassenleistung, außer wenn Bestrahlung im Alter von 9 – 18 Jahren stattgefunden hat (in spezialisierten Zentren).
11.17. EK Die Früherkennungsuntersuchung für Frauen, die nach dem 30. Lebensjahr an einem Hodgkin Lymphom erkranken, sollte basierend auf den vorhandenen Risikofaktoren individuell gestaltet werden.	<u>11.16.</u> EK Frauen, die bei Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms 30 Jahre bis 41 Jahre alt sind und im Thoraxbereich bestrahlt wurden, sollen nicht an einem intensivierten Früherkennungsprogramm teilnehmen.

Version 2.1 (2019)	Version 3.0/3.1/3.2
<p>11.22.</p> <p>B</p> <p>Bei vorhandenen Risikofaktoren sollte eine Behandlung analog der aktuellen Therapieempfehlungen erfolgen.</p>	<p>11.20.</p> <p>EK</p> <p>Bei vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren soll eine Behandlung analog der aktuellen Therapieempfehlungen erfolgen.</p>
<p>11.43.</p> <p>Empfehlungsgrad: B</p> <p>Patientinnen sollten über Störungen der Menstruation befragt werden und bei Auffälligkeiten einem Gynäkologen zur weiteren Diagnostik und Behandlung vorgestellt werden.</p>	<p>11.38.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Patientinnen sollen über Störungen der Menstruation befragt werden und bei Auffälligkeiten einem Gynäkologen zur weiteren Diagnostik und Behandlung vorgestellt werden.</p>
<p>11.44.</p> <p>Empfehlungsgrad: B</p> <p>Patientinnen sollten über Symptome einer vorzeitigen Menopause befragt werden und bei Auffälligkeiten einem Gynäkologen oder Endokrinologen zur weiteren Diagnostik und Beratung vorgestellt werden.</p>	<p>11.39.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Patientinnen sollen über Symptome einer vorzeitigen Menopause befragt werden und bei Auffälligkeiten einem Gynäkologen oder Endokrinologen zur weiteren Diagnostik und Beratung vorgestellt werden.</p>
<p>11.45.</p> <p>Empfehlungsgrad: B</p> <p>Patienten sollten auf das Vorliegen von Symptomen eines Testosteronmangels befragt werden. Bei Auffälligkeiten sollte eine Hormonanalyse durchgeführt bzw. eine Vorstellung bei einem Endokrinologen oder Andrologen veranlasst werden.</p>	<p>11.40.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Patienten sollen auf das Vorliegen von Symptomen eines Testosteronmangels befragt werden. Bei Auffälligkeiten soll eine Hormonanalyse durchgeführt bzw. eine Vorstellung bei einem Endokrinologen oder Andrologen veranlasst werden.</p>
<p>11.46.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Patienten sollen im Rahmen der Nachsorge zum Vorliegen von Fatigue-Symptomen befragt werden.</p>	<p>11.41.</p> <p>Empfehlungsgrad: A</p> <p>Im Rahmen der Nachsorge soll überprüft werden, ob Fatigue-Symptome vorliegen.</p>

14. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades	25
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Lymphknoten Regionen und Areale (Quelle: Onkopedia) .	37

15. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	14
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	16
Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org).....	23
Tabelle 4: Empfehlungsgrade.....	24
Tabelle 5: Konsensusstärke	26
Tabelle 6: Aktivitätsindex nach WHO.....	33
Tabelle 7: Ann-Arbor Klassifikation	36
Tabelle 8: PFS und OS von ABVD und BEACOPP-Varianten im direkten Vergleich in vier Studien	71
Tabelle 9: Qualitätsindikatoren	160
Tabelle 10: Aktualisierte, modifizierte und neue Empfehlungen in Version 3	164

16. Literaturverzeichnis

- Aapro, M. S., J. Bohlius, D. A. Cameron, L. Dal Lago, J. P. Donnelly, N. Kearney, G. H. Lyman, R. Pettengell, V. C. Tjan-Heijnen, J. Walewski, D. C. Weber, and C. Zielinski. 2011. '2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours', *Eur J Cancer*, 47: 8-32.
- Adams, H. J., and T. C. Kwee. 2016. 'Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis', *Ann Hematol*, 95: 695-706.
- Adams, H. J., T. C. Kwee, B. de Keizer, R. Fijnheer, J. M. de Klerk, A. S. Littooi, and R. A. Nievelstein. 2014a. 'Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary?', *Annals of Oncology*, 25: 921-7.
- . 2014b. 'Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary?', *Ann Oncol*, 25: 921-7.
- Adams, H. J., R. A. Nievelstein, and T. C. Kwee. 2015a. 'Systematic review and meta-analysis on the prognostic value of complete remission status at FDG-PET in Hodgkin lymphoma after completion of first-line therapy', *Ann Hematol*.
- . 2015b. 'Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma', *Blood Rev*, 29: 417-25.
- . 2015c. 'Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis', *Br J Haematol*, 170: 356-66.
- . 2015d. 'Outcome of Hodgkin Lymphoma Patients With a Posttreatment (18)F-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET)-Negative Residual Mass: Systematic Review and Meta-analysis', *Pediatr Hematol Oncol*, 32: 515-24.
- Adams, M. J., S. R. Lipsitz, S. D. Colan, N. J. Tarbell, S. T. Treves, L. Diller, N. Greenbaum, P. Mauch, and S. E. Lipshultz. 2004. 'Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy', *J Clin Oncol*, 22: 3139-48.
- Advani, R. H., F. Hong, R. I. Fisher, N. L. Bartlett, K. S. Robinson, R. D. Gascoyne, H. Wagner, P. J. Stiff, B. D. Cheson, D. A. Stewart, L. I. Gordon, B. S. Kahl, J. W. Friedberg, K. A. Blum, T. M. Habermann, J. M. Tuscano, R. T. Hoppe, and S. J. Horning. 2015. "Randomized Phase III Trial Comparing ABVD Plus Radiotherapy With the Stanford V Regimen in Patients With Stages I or II Locally Extensive, Bulky Mediastinal Hodgkin Lymphoma: A Subset Analysis of the North American Intergroup E2496 Trial." In *J Clin Oncol*, 1936-42.
- Advani, R. H., S. J. Horning, R. T. Hoppe, S. Daadi, J. Allen, Y. Natkunam, and N. L. Bartlett. 2014. 'Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma', *J Clin Oncol*, 32: 912-8.
- Agarwal, A., P. Ranganathan, N. Kattal, F. Pasqualotto, J. Hallak, S. Khayal, and E. Mascha. 2004. 'Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens', *Fertil Steril*, 81: 342-8.
- Aisner, J., P. H. Wiernik, and P. Pearl. 1993. 'Pregnancy outcome in patients treated for Hodgkin's disease.', *J Clin Oncol*, 11: p507-12.
- Akpek, G., R. F. Ambinder, S. Piantadosi, R. A. Abrams, R. A. Brodsky, G. B. Vogelsang, M. L. Zahurak, D. Fuller, C. B. Miller, S. J. Noga, E. Fuchs, I. W. Flinn, P. O'Donnell, E. J. Seifter, R. B. Mann, and R. J. Jones. 2001. 'Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma', *J Clin Oncol*, 19: 4314-21.
- Al-Mansour, M., J. M. Connors, R. D. Gascoyne, B. Skinnider, and K. J. Savage. 2010. 'Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma', *J Clin Oncol*, 28: 793-9.
- Albert, U. S., H. Altland, and V. Duda. 2008. "Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. ." In.
- Aldin, A., L. Umlauff, L. J. Estcourt, G. Collins, K. G. M. Moons, A. Engert, C. Kobe, B. von Tresckow, M. Haque, F. Foroutan, and et al. 2019. 'Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- . 2020. 'Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Aleman, B. M., J. M. Raemaekers, U. Tirelli, R. Bortolus, M. B. van 't Veer, M. L. Lybeert, J. J. Keuning, P. Carde, T. Girinsky, R. W. van der Maazen, R. Tomsic, M. Vovk, A. van Hoof, G. Demeestere, P. J. Lugtenburg, J. Thomas, W. Schroyens, K. De Boeck, J. W. Baars, J. C. Kluin-Nelemans, C. Carrie,

- M. Aoudjhane, D. Bron, H. Eghbali, W. G. Smit, J. H. Meerwaldt, A. Hagenbeek, A. Pinna, and M. Henry-Amar. 2003. 'Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma', *N Engl J Med*, 348: 2396-406.
- Aleman, B. M., J. M. Raemaekers, R. Tomisic, M. H. Baaijens, R. Bortolus, M. L. Lybeert, R. W. van der Maazen, T. Girinsky, G. Demeestere, P. Lugtenburg, Y. Lievens, D. de Jong, A. Pinna, and M. Henry-Amar. 2007. 'Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 67: 19-30.
- Alm El-Din, M. A., K. S. Hughes, D. M. Finkelstein, K. A. Betts, T. I. Yock, N. J. Tarbell, A. C. Aisenberg, and A. G. Taghian. 2009. 'Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: risk factors that really matter', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 73: 69-74.
- Almagro-Casado, E., A. Sanchez, B. Cantos, C. Salas, D. Perez-Callejo, and M. Provencio. 2016. 'Lung cancer and other second neoplasms after treatment of Hodgkin lymphoma', *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico*, 18: 99-106.
- Anderson, R. A., R. Remedios, A. A. Kirkwood, P. Patrick, L. Stevens, L. Clifton-Hadley, T. Roberts, C. Hutton, N. Kalakonda, D. W. Milligan, P. McKay, C. Rowntree, F. M. Scott, and P. W. M. Johnson. 2018a. 'Determinants of ovarian function after response-adapted therapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (RATHL): a secondary analysis of a randomised phase 3 trial', *Lancet Oncology*, 19: 1328-37.
- . 2018b. 'Determinants of ovarian function after response-adapted therapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (RATHL): a secondary analysis of a randomised phase 3 trial', *The Lancet Oncology*, 19: 1328-37.
- Andersson, A., U. Naslund, B. Tavelin, G. Enblad, A. Gustavsson, and B. Malmer. 2009. 'Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors--retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention', *Int J Cancer*, 124: 1914-7.
- Andre, M., C. Fortpied, S. Viviani, M. Bellei, P. Carde, M. Hutchings, A. Gianni, P. Brice, Casasnovas, O. P. Gobbi, P.L. Zinzani, Dupuis, J., E. Lannitto, A. Rambaldi, J. Briere, A. Perrot, M. Heczko, P. Valagussa, J. Douchfils, C. Joubert, M. Federico, and N. Mounier. 2016. "Overall survival impact of BEACOPP versus ABVD in advanced hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 4 randomized trials." In *10th International Symposium on Hodgkin Lymphoma*, 19 (T002). Cologne, Germany.
- Andre, M. P. E., T. Girinsky, M. Federico, O. Reman, C. Fortpied, M. Gotti, O. Casasnovas, P. Brice, R. van der Maazen, A. Re, V. Edeline, C. Ferme, G. van Imhoff, F. Merli, R. Bouabdallah, C. Sebban, L. Specht, A. Stamatoullas, R. Delarue, V. Fiaccadori, M. Bellei, T. Raveloarivahy, A. Versari, M. Hutchings, M. Meignan, and J. Raemaekers. 2017a. '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*, 35: 1786-94.
- . 2017b. 'Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial', *Journal of Clinical Oncology*, 35: 1786-94.
- Andre, M. P., T. Girinsky, M. Federico, O. Reman, C. Fortpied, M. Gotti, O. Casasnovas, P. Brice, R. van der Maazen, A. Re, V. Edeline, C. Ferme, G. van Imhoff, F. Merli, R. Bouabdallah, C. Sebban, L. Specht, A. Stamatoullas, R. Delarue, V. Fiaccadori, M. Bellei, T. Raveloarivahy, A. Versari, M. Hutchings, M. Meignan, and J. Raemaekers. 2017c. '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*: Jco2016686394.
- Antoni, D., S. Natarajan-Ame, P. Meyer, C. Niederst, K. Bourahla, and G. Noel. 2013. 'Contribution of three-dimensional conformal intensity-modulated radiation therapy for women affected by bulky stage II supradiaphragmatic Hodgkin disease', *Radiat Oncol*, 8: 112.
- Arakelyan, N., J. P. Jais, C. Tomowiack, P. Colombat, C. Berthou, B. Desablens, M. P. Moles-Moreau, T. Gastinne, P. Quittet, P. Casassus, A. Pourhiet-Le Mevel, C. Ghandour, J. Brière, P. Colonna, and J. M. Andrieu. 2013. "Intermediate stage Hodgkin lymphoma in partial remission after three or four courses of doxorubicin, bleomycin, vinblastine dacarbazine: no benefit of one course of intensive chemotherapy before irradiation." In *Leukemia & lymphoma*, 76-82.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, Leitlinien. 1. Auflage 2012. 'AWMF-Regelwerk "Leitlinien"'.
<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>.
- Armand, P., A. Engert, A. Younes, M. Fanale, A. Santoro, P. L. Zinzani, J. M. Timmerman, G. P. Collins, R. Ramchandren, J. B. Cohen, J. P. De Boer, J. Kuruvilla, K. J. Savage, M. Trneny, M. A. Shipp, K. Kato, A. Sumbul, B. Farsaci, and S. M. Ansell. 2018. 'Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial', *J Clin Oncol*, 36: 1428-39.

- Armand, P., M. A. Shipp, V. Ribrag, J. M. Michot, P. L. Zinzani, J. Kuruville, E. S. Snyder, A. D. Ricart, A. Balakumaran, S. Rose, and C. H. Moskowitz. 2016. 'Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure', *J Clin Oncol*.
- Armitage, J. 2011. 'Clinical Evaluation. In: Hodgkin Lymphoma - A Comprehensive Update On Diagnostics and Clinics (Engert A., ed.)', *Hodgkin Lymphoma*: pp 65-76
- Ash, P. 1980. 'The influence of radiation on fertility in man', *Br J Radiol*, 53: 271-8.
- Aviles, A., N. Neri, J. M. Nambo, J. Huerta-Guzman, A. Talavera, and S. Cleto. 2005. 'Late cardiac toxicity secondary to treatment in Hodgkin's disease. A study comparing doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone in combined therapy', *Leuk Lymphoma*, 46: 1023-8.
- Bachanova, V., L. J. Burns, T. Wang, J. Carreras, R. P. Gale, P. H. Wiernik, K. K. Ballen, B. Wirk, R. Munker, D. A. Rizzieri, Y. B. Chen, J. Gibson, G. Akpek, L. J. Costa, R. T. Kamble, M. D. Aljurf, J. W. Hsu, M. S. Cairo, H. C. Schouten, U. Bacher, B. N. Savani, J. R. Wingard, H. M. Lazarus, G. G. Laport, S. Montoto, D. G. Maloney, S. M. Smith, C. Brunstein, and W. Saber. 2015. 'Alternative donors extend transplantation for patients with lymphoma who lack an HLA matched donor', *Bone Marrow Transplantation*, 50: 197-203.
- Badawy, A., A. Elnashar, M. El-Ashry, and M. Shahat. 2009. 'Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study', *Fertil Steril*, 91: 694-7.
- Baglin, TP, VC Joysey, J Horsford, RT Johnson, V Broadbent, and RE Marcus. 1992. 'Transfusion-associated graft-versus-host disease in patients with Hodgkin's disease and T cell lymphoma.', *Transfus Med*, 2: p195-9.
- Bahadur, G., K. L. Ling, R. Hart, D. Ralph, R. Wafa, A. Ashraf, N. Jaman, S. Mahmud, and A. W. Oyede. 2002. 'Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients', *Human Reproduction*, 17: 3157-61.
- Baile, W. F., R. Lenzi, A. P. Kudelka, P. Maguire, D. Novack, M. Goldstein, E. G. Myers, and R. C. Bast, Jr. 1997. 'Improving physician-patient communication in cancer care: outcome of a workshop for oncologists', *J Cancer Educ*, 12: 166-73.
- Balcerek, M., K. Behringer, A. Borgmann-Staudt, C. Bürkle, T. Fehm, M. Fey, A. Germeyer, M. Goeckenjan, J. Henes, M. Henes, S. Kliesch, M. Korell, J. Liebenthron, F. Nawroth, P Sager, A. Schüring, M. von Wolff, and P. Wimberger. 2016. "Perspektive Fertilität Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Massnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen." In.: M. von Wolf.
- Ballova, V., J. U. Ruffer, H. Haverkamp, B. Pfistner, H. K. Muller-Hermelink, E. Duhmke, P. Worst, M. Wilhelmy, R. Naumann, M. Hentrich, H. T. Eich, A. Josting, M. Loffler, V. Diehl, and A. Engert. 2005. '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*, 16: 124-31.
- Balshem, H., M. Helfand, H. J. Schunemann, A. D. Oxman, R. Kunz, J. Brozek, G. E. Vist, Y. Falck-Ytter, J. Meerpohl, S. Norris, and G. H. Guyatt. 2011. 'GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence', *J Clin Epidemiol*, 64: 401-6.
- Barrington, S. F., E. H. Phillips, N. Counsell, B. Hancock, R. Pettengell, P. Johnson, W. Townsend, D. Culligan, B. Popova, L. Clifton-Hadley, A. McMillan, P. Hoskin, M. J. O'Doherty, T. Illidge, and J. Radford. 2019. 'Positron Emission Tomography Score Has Greater Prognostic Significance Than Pretreatment Risk Stratification in Early-Stage Hodgkin Lymphoma in the UK RAPID Study', *J Clin Oncol*, 37: 1732-41.
- Bartel, Susanne. 2019. 'Return to Work im Spannungsfeld zwischen Erwerbs- und Gesundheitsorientierung', *Rehabilitation*, 58: 172-80.
- Basciano, Basciano A., Craig Moskowitz, and Andrew D. Zelenetz. 2009. 'Impact of Routine Surveillance Imaging on the Outcome of Patients with Relapsed Hodgkin Lymphoma', *Blood*, 114: 1558-58.
- Baues, C., S. Marnitz, A. Engert, W. Baus, K. Jablonska, A. Fogliata, A. Vasquez-Torres, M. Scorsetti, and L. Cozzi. 2018. 'Proton versus photon deep inspiration breath hold technique in patients with hodgkin lymphoma and mediastinal radiation : A PLANNING COMPARISON OF DEEP INSPIRATION BREATH HOLD INTENSITY MODULATION RADIOTHERAPY AND INTENSITY MODULATED PROTON THERAPY', *Radiation Oncology*, 13: 122.
- Baxter, N. N., R. Sutradhar, M. E. DelGuidice, S. Forbes, L. F. Paszat, A. S. Wilton, D. Urbach, and L. Rabeneck. 2013. 'A population-based study of rates of childbirth in recurrence-free female young adult survivors of non-gynecologic malignancies', *BMC Cancer*, 13: 30.
- Beck-Fruchter, R., A. Weiss, and E. Shalev. 2008. 'GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data', *Hum Reprod Update*, 14: 553-61.
- Bednaruk-Mlynski, E., J. Pienkowska, A. Skorzak, B. Malkowski, W. Kulikowski, E. Subocz, J. Dzietczenia, M. Zalewska, K. Lesniewski-Kmak, R. Zaucha, T. Wrobel, and J. M. Zaucha. 2015. 'Comparison

- of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma', *Leuk Lymphoma*, 56: 377-82.
- Behringer, K., K. Breuer, T. Reineke, M. May, L. Nogova, B. Klimm, T. Schmitz, L. Wildt, V. Diehl, and A. Engert. 2005. 'Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group', *J Clin Oncol*, 23: 7555-64.
- Behringer, K., H. Goergen, F. Hitz, J. M. Zijlstra, R. Greil, J. Markova, S. Sasse, M. Fuchs, M. S. Topp, M. Soekler, S. Mathas, J. Meissner, M. Wilhelm, P. Koch, H. W. Lindemann, E. Schalk, R. Semrau, J. Kriz, T. Vieler, M. Bentz, E. Lange, R. Mahlberg, A. Hassler, M. Vogelhuber, D. Hahn, J. Mezger, S. W. Krause, N. Skoetz, B. Böll, B. Tresckow, V. Diehl, M. Hallek, P. Borchmann, H. Stein, H. Eich, A. Engert, and Tumorthérapie Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse. 2015. "Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial." In *Lancet*, 1418-27.
- Behringer, K., H. Goergen, F. Hitz, J. M. Zijlstra, R. Greil, J. Markova, S. Sasse, M. Fuchs, M. S. Topp, M. Soekler, S. Mathas, J. Meissner, M. Wilhelm, P. Koch, H. W. Lindemann, E. Schalk, R. Semrau, J. Kriz, T. Vieler, M. Bentz, E. Lange, R. Mahlberg, A. Hassler, M. Vogelhuber, D. Hahn, J. Mezger, S. W. Krause, N. Skoetz, B. Boll, B. von Tresckow, V. Diehl, M. Hallek, P. Borchmann, H. Stein, H. Eich, and A. Engert. 2015. 'Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial', *Lancet*, 385: 1418-27.
- Behringer, K., H. Goergen, H. Müller, I. Thielen, C. Brillant, S. Kreissl, T. V. Halbsguth, J. Meissner, R. Greil, P. Moosmann, O. Shonukan, J. U. Rueffer, H. H. Flechtner, M. Fuchs, V. Diehl, A. Engert, and P. Borchmann. 2016. 'Cancer-Related Fatigue in Patients With and Survivors of Hodgkin Lymphoma: The Impact on Treatment Outcome and Social Reintegration', *J Clin Oncol*, 34: 4329-37.
- Behringer, K., A. Josting, P. Schiller, H. T. Eich, H. Bredenfeld, V. Diehl, and A. Engert. 2004. 'Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group', *Annals of Oncology*, 15: 1079-85.
- Behringer, K., H. Müller, H. Gorgen, H. H. Flechtner, C. Brillant, T. V. Halbsguth, I. Thielen, D. A. Eichenauer, T. Schober, H. Nisters-Backes, M. Fuchs, A. Engert, and P. Borchmann. 2013. 'Sexual quality of life in Hodgkin Lymphoma: a longitudinal analysis by the German Hodgkin Study Group', *British journal of cancer*, 108: 49-57.
- Behringer, K., I. Thielen, H. Müller, H. Goergen, A. S. Eibi, and J. Rosenbrock. 2012. "Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial." In *Annals of Oncology*, 1818-25.
- Behringer, K., I. Thielen, H. Müller, H. Goergen, A. D. Eibl, J. Rosenbrock, T. Halbsguth, D. A. Eichenauer, M. Fuchs, K. S. Reiners, J. H. Renno, K. van der Ven, M. Kuehr, M. von Wolff, V. Diehl, A. Engert, and P. Borchmann. 2012. 'Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial', *Annals of Oncology*, 23: 1818-25.
- Behringer, K., L. Wildt, H. Müller, V. Mattle, P. Ganitis, B. van den Hoonaard, H. W. Ott, S. Hofer, A. Pluetschow, V. Diehl, A. Engert, and P. Borchmann. 2010. 'No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group', *Annals of Oncology*, 21: 2052-60.
- Bennett, S., A. Pigott, E. M. Beller, T. Haines, P. Meredith, and C. Delaney. 2016. 'Educational interventions for the management of cancer-related fatigue in adults', *Cochrane Database Syst Rev*, 11: Cd008144.
- Berger, A. M., A. P. Abernethy, A. Atkinson, A. M. Barsevick, W. S. Breitbart, D. Cella, B. Cimprich, C. Cleeland, M. A. Eisenberger, C. P. Escalante, P. B. Jacobsen, P. Kaldor, J. A. Ligibel, B. A. Murphy, T. O'Connor, W. F. Pirl, E. Rodler, H. S. Rugo, J. Thomas, and L. I. Wagner. 2010. 'NCCN Clinical Practice Guidelines Cancer-related fatigue', *J Natl Compr Canc Netw*, 8: 904-31.
- Besson, C., R. Lancar, S. Prevot, P. Brice, M. C. Meyohas, B. Marchou, J. Gabarre, F. Bonnet, C. Goujard, O. Lambotte, F. Boue, N. Mounier, M. Partisani, F. Raffi, R. Costello, H. Hendel-Chavez, M. Algarte-Genin, S. Trabelsi, L. Marchand, M. Raphael, Y. Taoufik, and D. Costagliola. 2015. 'High Risk Features Contrast With Favorable Outcomes in HIV-associated Hodgkin Lymphoma in the Modern cART Era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort', *Clin Infect Dis*, 61: 1469-75.
- Bethge, W., D. Guggenberger, M. Bamberg, L. Kanz, and C. Bokemeyer. 2000. 'Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease', *Ann Hematol*, 79: 114-8.

- Bittinger, S. E., S. P. Nazaretian, D. A. Gook, C. Parmar, R. A. Harrup, and C. J. Stern. 2011. 'Detection of Hodgkin lymphoma within ovarian tissue', *Fertil Steril*, 95: 803.e3-6.
- Blank, O., B. von Tresckow, I. Monsef, L. Specht, A. Engert, and N. Skoetz. 2017a. 'Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma', *Cochrane Database Syst Rev*, 4: Cd007110.
- Blank, Oliver, Bastian von Tresckow, Ina Monsef, Lena Specht, Andreas Engert, and Nicole Skoetz. 2017. 'Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Blatt, J. 1999. 'Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer', *Med Pediatr Oncol*, 33: 29-33.
- Blumenfeld, Z., I. Avivi, A. Eckman, R. Epelbaum, J. M. Rowe, and E. J. Dann. 2008. 'Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma', *Fertil Steril*, 89: 166-73.
- Blumenfeld, Z., and M. von Wolff. 2008. 'GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy', *Hum Reprod Update*, 14: 543-52.
- Blumenfeld, Z., H. Zur, O. Mischari, N. Schultz, and A. Balbir-Gurman. 2014. "Cotreatment with GNRH-agonist before and in parallel to gonadotoxic chemotherapy significantly preserves fertility and increases pregnancy rate in addition to cyclic ovarian function." In *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 226a.
- Bohlius, J., C. Herbst, M. Reiser, G. Schwarzer, and A. Engert. 2008. 'Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma', *Cochrane Database Syst Rev*: CD003189.
- Bohlius, J., K. Schmidlin, F. Boue, G. Fatkenheuer, M. May, A. M. Caro-Murillo, A. Mocroft, F. Bonnet, G. Clifford, V. Papanizos, J. M. Miro, N. Obel, M. Prins, G. Chene, and M. Egger. 2011. 'HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4(+) T-cell lymphocytes', *Blood*, 117: 6100-8.
- Boleti, E., and G. M. Mead. 2007. 'ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors', *Annals of Oncology*, 18: 376-80.
- Boll, B., P. Borchmann, M. S. Topp, M. Hanel, K. S. Reiners, A. Engert, and R. Naumann. 2010. 'Lenalidomide in patients with refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma', *Br J Haematol*, 148: 480-2.
- Boll, B., H. Bredenfeld, H. Gorgen, T. Halbsguth, H. T. Eich, M. Soekler, J. Markova, U. Keller, U. Graeven, S. Kremers, M. Geissler, G. Trenn, M. Fuchs, B. von Tresckow, D. A. Eichenauer, P. Borchmann, and A. Engert. 2011. 'Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma', *Blood*, 118: 6292-8.
- Boll, B., H. Goergen, K. Behringer, P. J. Brockelmann, F. Hitz, A. Kerkhoff, R. Greil, B. von Tresckow, D. A. Eichenauer, C. Burkle, S. Borchmann, M. Fuchs, V. Diehl, A. Engert, and P. Borchmann. 2016. 'Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials', *Blood*, 127: 2189-92.
- Boll, Boris, Helen Gorgen, Nils Arndt, Annette Plutschow, Michael Fuchs, Volker Diehl, Andreas Engert, Ralph Naumann, and Peter Borchmann. 2011. 'Relapsed Hodgkin Lymphoma in Elderly Patients: A Comprehensive Analysis From the German Hodgkin Study Group (GHSG)', *ASH Annual Meeting Abstracts*, 118: 92-.
- Bonetti, T. C., F. F. Pasqualotto, P. Queiroz, A. Iaconelli, Jr., and E. Borges, Jr. 2009. 'Sperm banking for male cancer patients: social and semen profiles', *Int Braz J Urol*, 35: 190-7; discussion 97-8.
- Borchmann, P., H. Goergen, C. Kobe, A. Lohri, R. Greil, D. A. Eichenauer, J. M. Zijlstra, J. Markova, J. Meissner, M. Feuring-Buske, A. Huttman, J. Dierlamm, M. Soekler, H. J. Beck, W. Willenbacher, W. D. Ludwig, T. Pabst, M. S. Topp, F. Hitz, M. Bentz, U. B. Keller, D. Kuhnhardt, H. Ostermann, N. Schmitz, B. Hertenstein, W. Aulitzky, G. Maschmeyer, T. Vieler, H. Eich, C. Baues, H. Stein, M. Fuchs, G. Kuhnert, V. Diehl, M. Dietlein, and A. Engert. 2018. '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*, 390: 2790-802.
- Borchmann, P., H. Haverkamp, V. Diehl, T. Cerny, J. Markova, A. D. Ho, H. T. Eich, H. K. Mueller-Hermelink, L. Kanz, R. Greil, A. Rank, U. Paulus, L. Smardova, C. Huber, B. Dorken, C. Nerl, S. W. Krause, R. P. Mueller, M. Fuchs, and A. Engert. 2011. 'Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group', *J Clin Oncol*, 29: 4234-42.
- Borchmann, P., H. Haverkamp, A. Lohri, U. Mey, S. Kreissl, R. Greil, J. Markova, M. Feuring-Buske, J. Meissner, U. Duhrsen, H. Ostermann, U. Keller, G. Maschmeyer, G. Kuhnert, M. Dietlein, C. Kobe, H. Eich, C. Baues, H. Stein, M. Fuchs, V. Diehl, and A. Engert. 2017. 'Progression-free

- survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPPescalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group', *Lancet Oncol*, 18: 454-63.
- Borchmann, Peter. 2020. 'POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY GUIDED OMISSION OF RADIOTHERAPY IN EARLY-STAGE UNFAVORABLE HODGKIN LYMPHOMA: FINAL RESULTS OF THE INTERNATIONAL, RANDOMIZED PHASE III HD17 TRIAL BY THE GHSG', *EHA Library*.
- Bottcher, H. M., M. Steimann, M. Rotsch, K. H. Zurborn, U. Koch, and C. Bergelt. 2013. 'Occupational stress and its association with early retirement and subjective need for occupational rehabilitation in cancer patients', *Psychooncology*, 22: 1807-14.
- Bottcher, H. M., M. Steimann, A. Ullrich, M. Rotsch, K. H. Zurborn, U. Koch, and C. Bergelt. 2013. 'Work-related predictors of not returning to work after inpatient rehabilitation in cancer patients', *Acta Oncol*, 52: 1067-75.
- Bramswig, J. H., M. Riepenhausen, and G. Schellong. 2015. 'Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study', *Lancet Oncol*, 16: 667-75.
- Brandwein, J. M., J. Callum, S. B. Sutcliffe, J. G. Scott, and A. Keating. 1990. 'Evaluation of cytoreductive therapy prior to high dose treatment with autologous bone marrow transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease', *Bone Marrow Transplant*, 5: 99-103.
- Brillant, Corinne, Claudia Terschueren, Sylke Gierer, Jeremy Franklin, Stephanie Heidelberg, Ursula Paulus, Volker Diehl, and Wolfgang Hoffmann. 2007. 'Differences in Survival Rates for Patients with Hodgkin Lymphoma, Who Were Treated Inside vs. Outside Therapy Optimisation Protocols in Germany', *Blood*, 110: 2321-21.
- Brincker, H., and S. M. Bentzen. 1994. 'A re-analysis of available dose-response and time-dose data in Hodgkin's disease', *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 30: 227-30.
- Brockelmann, P. J., H. Muller, O. Casasnovas, M. Hutchings, B. von Tresckow, M. Jurgens, S. J. McCall, F. Morschhauser, M. Fuchs, P. Borchmann, C. H. Moskowitz, and A. Engert. 2017. 'Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma', *Annals of Oncology*.
- Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation e.V. (BAR), Hrsg. . 2018. 'Rehabilitation. Vom Antrag bis zur Nachsorge - für Ärzte, Psychologische Psychotherapeuten und andere Gesundheitsberufe', *Hodgkin Lymphoma*.
- Bürger, W. 1998. 'Positive und gesundheitsförderliche Aspekte der Arbeit und ihre Bedeutung für Patienten in medizinischer Rehabilitation', *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*, 6: 137-50.
- Bürger, Wolfgang, and R. Deck. 2009. 'SIBAR – ein kurzes Screening-Instrument zur Messung des Bedarfs an berufsbezogenen Behandlungsangeboten in der medizinischen Rehabilitation', *Rehabilitation*, 48: 211-21.
- Byrne, J., S. A. Rasmussen, S. C. Steinhorn, R. R. Connelly, M. H. Myers, C. F. Lynch, J. Flannery, D. F. Austin, F. F. Holmes, G. E. Holmes, L. C. Strong, and J. J. Mulvihill. 1998. 'Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer', *Am J Hum Genet*, 62: 45-52.
- Calabresi, A, A Ferraresi, A Festa, C Scarcella, F Donato, F Vassallo, RM Limina, F Castelli, E Quiros-Roldan, and Brescia HIV Cancer Study Group. 2013. 'Incidence of AIDS-defining cancers and virus-related and non-virus-related non-AIDS-defining cancers among HIV-infected patients compared with the general population in a large health district of northern Italy, 1999–2009', *HIV Medicine*, 14: 481-90.
- Canellos, G. P., J. S. Abramson, D. C. Fisher, and A. S. LaCasce. 2010. 'Treatment of favorable, limited-stage Hodgkin's lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiation therapy', *J Clin Oncol*, 28: 1611-5.
- Canellos, G. P., J. R. Anderson, K. J. Propert, N. Nissen, M. R. Cooper, E. S. Henderson, M. R. Green, A. Gottlieb, and B. A. Peterson. 1992. 'Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD', *N Engl J Med*, 327: 1478-84.
- Carde, P., M. Karrasch, C. Fortpied, P. Brice, H. Khaled, O. Casasnovas, D. Caillot, I. Gaillard, S. Bologna, C. Ferme, P. J. Lugtenburg, F. Morschhauser, I. Aurer, B. Coiffier, R. Meyer, M. Seftel, M. Wolf, B. Glimelius, A. Sureda, and N. Mounier. 2016. 'Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial', *J Clin Oncol*, 34: 2028-36.
- Castagna, L., S. Bramanti, M. Balzarotti, B. Sarina, E. Todisco, A. Anastasia, M. Magagnoli, R. Mazza, A. Nozza, L. Giordano, M. Rodari, E. Rinifilo, A. Chiti, and A. Santoro. 2009. 'Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage

- chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy', *Br J Haematol*, 145: 369-72.
- Castelo-Branco, C., B. Nomdedeu, A. Camus, S. Mercadal, M. J. Martinez de Osaba, and J. Balasch. 2007. 'Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in patients with Hodgkin's disease for preservation of ovarian function and reduction of gonadotoxicity related to chemotherapy', *Fertil Steril*, 87: 702-5.
- Castillo, J. J., M. Bower, J. Bruhlmann, U. Novak, H. Furrer, P. Y. Tanaka, C. Besson, S. Montoto, K. Cwynarski, J. S. Abramson, S. Dalia, M. Bibas, J. M. Connors, M. Furman, M. L. Nguyen, T. P. Cooley, B. E. Beltran, J. A. Collins, J. M. Vose, B. Xicoy, and J. M. Ribera. 2015. 'Prognostic factors for advanced-stage human immunodeficiency virus-associated classical Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus combined antiretroviral therapy: a multi-institutional retrospective study', *Cancer*, 121: 423-31.
- Cella, L., M. Conson, M. C. Pressello, S. Molinelli, U. Schneider, V. Donato, R. Orecchia, M. Salvatore, and R. Pacelli. 2013. 'Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms', *Radiat Oncol*, 8: 22.
- Cella, L., R. Liuzzi, M. Magliulo, M. Conson, L. Camera, M. Salvatore, and R. Pacelli. 2010. 'Radiotherapy of large target volumes in Hodgkin's lymphoma: normal tissue sparing capability of forward IMRT versus conventional techniques', *Radiat Oncol*, 5: 33.
- Chao, N. J., J. R. Schriber, G. D. Long, R. S. Negrin, M. Catolico, B. W. Brown, L. L. Miller, and K. G. Blume. 1994. 'A randomized study of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus placebo and G-CSF for patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation', *Blood*, 83: 2823-8.
- Chen-Liang, T. H., T. Martin-Santos, A. Jerez, L. Senent, M. T. Orero, M. J. Remigia, B. Muina, M. Romera, H. Fernandez-Munoz, J. M. Raya, M. Fernandez-Gonzalez, A. Lancharro, C. Villegas, J. Carlos Herrera, L. Frutos, J. Luis Navarro, J. Una, C. Igua, R. Sanchez-Vano, P. Cozar Mdel, J. Contreras, J. J. Sanchez-Blanco, E. Perez-Ceballos, and F. J. Ortuno. 2015. 'The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients', *Am J Hematol*, 90: 686-90.
- Chen, H., L. Xiao, J. Li, L. Cui, and W. Huang. 2019. 'Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019 (3) (no pagination).
- Chen, R., A. K. Gopal, S. E. Smith, S. M. Ansell, J. D. Rosenblatt, K. J. Savage, J. M. Connors, A. Engert, E. K. Larsen, D. Huebner, A. Fong, and A. Younes. 2016. 'Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma', *Blood*, 128: 1562-6.
- Chen, R., J. M. Palmer, P. Martin, N. Tsai, Y. Kim, B. T. Chen, L. Popplewell, T. Siddiqi, S. H. Thomas, M. Mott, F. Sahebi, S. Armenian, J. Leonard, A. Nademane, and S. J. Forman. 2015. 'Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma', *Biol Blood Marrow Transplant*, 21: 2136-40.
- Chen, R., P. L. Zinzani, M. A. Fanale, P. Armand, N. A. Johnson, P. Brice, J. Radford, V. Ribrag, D. Molin, T. P. Vassilakopoulos, A. Tomita, B. von Tresckow, M. A. Shipp, Y. Zhang, A. D. Ricart, A. Balakumaran, and C. H. Moskowitz. 2017. 'Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma', *J Clin Oncol*: Jco2016721316.
- Chen, R., P. L. Zinzani, H. J. Lee, P. Armand, N. A. Johnson, P. Brice, J. Radford, V. Ribrag, D. Molin, T. P. Vassilakopoulos, A. Tomita, B. von Tresckow, M. A. Shipp, J. Lin, E. Kim, A. Nahar, A. Balakumaran, and C. H. Moskowitz. 2019. 'Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Two-year follow-up of KEYNOTE-087', *Blood*.
- Chen, Robert, Ajay K. Gopal, Scott E. Smith, Stephen M. Ansell, Joseph D. Rosenblatt, Richard Klasa, Joseph M. Connors, Andreas Engert, Emily K. Larsen, Dana A. Kennedy, Eric L. Sievers, and Anas Younes. 2010. 'Results of a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma', *ASH Annual Meeting Abstracts*, 116: 283-.
- Chera, B. S., C. Rodriguez, C. G. Morris, D. Louis, D. Yeung, Z. Li, and N. P. Mendenhall. 2009. 'Dosimetric comparison of three different involved nodal irradiation techniques for stage II Hodgkin's lymphoma patients: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and three-dimensional proton radiotherapy', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 75: 1173-80.

- Cheson, B. D., R. I. Fisher, S. F. Barrington, F. Cavalli, L. H. Schwartz, E. Zucca, and T. A. Lister. 2014a. 'Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification', *J Clin Oncol*, 32: 3059-68.
- Cheson, Bruce D., Richard I. Fisher, Sally F. Barrington, Franco Cavalli, Lawrence H. Schwartz, Emanuele Zucca, and T. Andrew Lister. 2014b. 'Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification', *Journal of Clinical Oncology*, 32: 3059-67.
- Chow, E. J., A. Kaminen, J. R. Daling, A. Fraser, C. L. Wiggins, G. P. Mineau, M. R. Hamre, R. K. Severson, C. Drews-Botsch, and B. A. Mueller. 2009. 'Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis', *Arch Pediatr Adolesc Med*, 163: 887-94.
- Chung, K., J. Irani, G. Knee, B. Efyomow, L. Blasco, and P. Patrizio. 2004. 'Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania', *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 113 Suppl 1: S7-11.
- Connors, J. M., W. Jurczak, D. J. Straus, S. M. Ansell, W. S. Kim, A. Gallamini, A. Younes, S. Alekseev, A. Illes, M. Picardi, E. Lech-Maranda, Y. Oki, T. Feldman, P. Smolewski, K. J. Savage, N. L. Bartlett, J. Walewski, R. Chen, R. Ramchandren, P. L. Zinzani, D. Cunningham, A. Rosta, N. C. Josephson, E. Song, J. Sachs, R. Liu, H. A. Jolin, D. Huebner, J. Radford, and Echelon- Study Group. 2018. 'Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma', *New England Journal of Medicine*, 378: 331-44.
- Conway, J. L., J. M. Connors, S. Tyldesley, K. J. Savage, B. A. Campbell, Y. Y. Zheng, J. Hamm, and T. Pickles. 2017. 'Secondary Breast Cancer Risk by Radiation Volume in Women With Hodgkin Lymphoma', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 97: 35-41.
- Cramp, F., and J. Byron-Daniel. 2012. 'Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults', *Cochrane Database Syst Rev*, 11: CD006145.
- Crump, M., J. Kuruvilla, S. Couban, D. A. MacDonald, V. Kukreti, C. T. Kouroukis, M. Rubinger, R. Buckstein, K. R. Imrie, M. Federico, N. Di Renzo, K. Howson-Jan, T. Baetz, L. Kaizer, M. Voralia, H. J. Olney, A. R. Turner, J. Sussman, A. E. Hay, M. S. Djurfeldt, R. M. Meyer, B. E. Chen, and L. E. Shepherd. 2014. 'Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12', *J Clin Oncol*, 32: 3490-6.
- Crump, M., A. M. Smith, J. Brandwein, F. Couture, H. Sherret, D. M. Sutton, J. G. Scott, J. McCrae, C. Murray, D. Pantalony, and et al. 1993. 'High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant', *J Clin Oncol*, 11: 704-11.
- Cullen, M., and S. Bajjal. 2009. 'Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics', *Br J Cancer*, 101 Suppl 1: S11-4.
- Cullen, M., N. Steven, L. Billingham, C. Gaunt, M. Hastings, P. Simmonds, N. Stuart, D. Rea, M. Bower, I. Fernando, R. Huddart, S. Gollins, and A. Stanley. 2005. 'Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas', *N Engl J Med*, 353: 988-98.
- Cutter, D. J., M. Schaapveld, S. C. Darby, M. Hauptmann, F. A. Aleman, A. D. G. Krol, C. P. M. Janus, F. E. Leeuwen, and B. M. P. Aleman. 2015. "Risk for valvular heart disease after treatment for hodgkin lymphoma." In *Journal of the National Cancer Institute*.
- Daniels, L. A., S. Oerlemans, A. D. Krol, C. L. Creutzberg, and L. V. van de Poll-Franse. 2014. 'Chronic fatigue in Hodgkin lymphoma survivors and associations with anxiety, depression and comorbidity', *British journal of cancer*, 110: 868-74.
- Daniels, L. A., S. Oerlemans, A. D. Krol, L. V. van de Poll-Franse, and C. L. Creutzberg. 2013. 'Persisting fatigue in Hodgkin lymphoma survivors: a systematic review', *Ann Hematol*, 92: 1023-32.
- de Boer, A. G., T. Taskila, A. Ojajarvi, F. J. van Dijk, and J. H. Verbeek. 2009. 'Cancer survivors and unemployment: a meta-analysis and meta-regression', *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 301: 753-62.
- de Boer, A. G., J. H. Verbeek, E. R. Spelten, A. L. Uitterhoeve, A. C. Ansink, T. M. de Reijke, M. Kammeijer, M. A. Sprangers, and F. J. van Dijk. 2008. 'Work ability and return-to-work in cancer patients', *Br J Cancer*, 98: 1342-7.
- De Bruin, M. L., J. Huisbrink, M. Hauptmann, M. A. Kuenen, G. M. Ouwens, M. B. van't Veer, B. M. Aleman, and F. E. van Leeuwen. 2008. 'Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma', *Blood*, 111: 101-8.
- De Bruin, M. L., J. Sparidans, M. B. van't Veer, E. M. Noordijk, M. W. Louwman, J. M. Zijlstra, H. van den Berg, N. S. Russell, A. Broeks, M. H. Baaijens, B. M. Aleman, and F. E. van Leeuwen. 2009. 'Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes', *J Clin Oncol*, 27: 4239-46.

- De Sanctis, V., C. Bolzan, M. D'Arienzo, S. Bracci, A. Fanelli, M. C. Cox, M. Valeriani, M. F. Osti, G. Minniti, L. Chiacchiararelli, and R. M. Enrici. 2012. 'Intensity modulated radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma patients: is it better than three dimensional conformal radiotherapy?', *Radiat Oncol*, 7: 129.
- de Wit, M., K. H. Bohuslavizki, R. Buchert, D. Bumann, M. Clausen, and D. K. Hossfeld. 2001. '18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma', *Annals of Oncology*, 12: 29-37.
- Decoste, SD, C Boudreaux, and JS Dover. 1990. 'Transfusion-associated graft-vs-host disease in patients with malignancies. Report of two cases and review of the literature [see comments]', *Arch Dermatol*, 126: p1324-9.
- Del Mastro, L., L. Boni, A. Michelotti, T. Gamucci, N. Olmeo, S. Gori, M. Giordano, O. Garrone, P. Pronzato, C. Bighin, A. Levaggi, S. Giraudi, N. Cresti, E. Magnolfi, T. Scotto, C. Vecchio, and M. Venturini. 2011. 'Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial', *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 306: 269-76.
- Demeestere, I., P. Brice, F. A. Peccatori, A. Kentos, J. Dupuis, P. Zachee, O. Casanovas, E. Van Den Neste, J. Dechene, V. De Maertelaer, D. Bron, and Y. Englert. 2016. 'No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial', *J Clin Oncol*, 34: 2568-74.
- Demeestere, I., P. Simon, S. Emiliani, A. Delbaere, and Y. Englert. 2007. 'Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease', *Oncologist*, 12: 1437-42.
- Devillier, R., D. Coso, L. Castagna, I. Brenot Rossi, A. Anastasia, A. Chiti, V. Ivanov, J. M. Schiano, A. Santoro, C. Chabannon, M. Balzarotti, D. Blaise, and R. Bouabdallah. 2012. 'Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy', *Haematologica*, 97: 1073-9.
- Devine, E. C., and S. K. Westlake. 1995. 'The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies', *Oncol Nurs Forum*, 22: 1369-81.
- Devizzi, L., A. Santoro, V. Bonfante, S. Viviani, L. Balzarini, P. Valagussa, and G. Bonadonna. 1994. 'Vinorelbine: an active drug for the management of patients with heavily pretreated Hodgkin's disease', *Annals of Oncology*, 5: 817-20.
- Diehl, V., J. Franklin, M. Pfreundschuh, B. Lathan, U. Paulus, D. Hasenclever, H. Tesch, R. Herrmann, B. Dorken, H. K. Muller-Hermelink, E. Duhmke, and M. Loeffler. 2003. 'Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease', *N Engl J Med*, 348: 2386-95.
- Diepstra, A., G. W. van Imhoff, M. Schaapveld, H. Karim-Kos, A. van den Berg, E. Vellenga, and S. Poppema. 2009. 'Latent Epstein-Barr virus infection of tumor cells in classical Hodgkin's lymphoma predicts adverse outcome in older adult patients', *J Clin Oncol*, 27: 3815-21.
- Diez-Martin, J. L., P. Balsalobre, A. Re, M. Michieli, J. M. Ribera, C. Canals, E. Conde, A. Rosselet, I. Gabriel, R. Varela, B. Allione, K. Cwynarski, P. Genet, I. Espigado, P. Biron, N. Schmitz, A. E. Hunter, A. Ferrant, G. Guillermin, M. Hentrich, M. Jurado, P. Fernandez, D. Serrano, G. Rossi, and A. Sureda. 2009. 'Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation', *Blood*, 113: 6011-4.
- Donnez, J., and M. M. Dolmans. 2011. 'Preservation of fertility in females with haematological malignancy', *Br J Haematol*, 154: 175-84.
- Donnez, J., M. M. Dolmans, A. Pellicer, C. Diaz-Garcia, M. Sanchez Serrano, K. T. Schmidt, E. Ernst, V. Luyckx, and C. Y. Andersen. 2013. 'Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation', *Fertil Steril*, 99: 1503-13.
- Donnez, Jacques, and Marie-Madeleine Dolmans. 2017. 'Fertility Preservation in Women', *New England Journal of Medicine*, 377: 1657-65.
- Dores, G. M., C. Metayer, R. E. Curtis, C. F. Lynch, E. A. Clarke, B. Glimelius, H. Storm, E. Pukkala, F. E. van Leeuwen, E. J. Holowaty, M. Andersson, T. Wiklund, T. Joensuu, M. B. van't Veer, M. Stovall, M. Gospodarowicz, and L. B. Travis. 2002. 'Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years', *J Clin Oncol*, 20: 3484-94.
- Dryver, E. T., H. Jernstrom, K. Tompkins, R. Buckstein, and K. R. Imrie. 2003. 'Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value', *Br J Cancer*, 89: 482-86.

- Edvardsson, A., M. Kugele, S. Alkner, M. Enmark, J. Nilsson, I. Kristensen, E. Kjellen, S. Engelholm, and S. Ceberg. 2019. 'Comparative treatment planning study for mediastinal Hodgkin's lymphoma: impact on normal tissue dose using deep inspiration breath hold proton and photon therapy', *Acta Oncologica*, 58: 95-104.
- Eich, H. T., V. Diehl, H. Gorgen, T. Pabst, J. Markova, J. Debus, A. Ho, B. Dorken, A. Rank, A. L. Grosu, T. Wiegel, J. H. Karstens, R. Greil, N. Willich, H. Schmidberger, H. Dohner, P. Borchmann, H. K. Muller-Hermelink, R. P. Muller, and A. Engert. 2010. 'Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial', *J Clin Oncol*, 28: 4199-206.
- Eichenauer, D. A., A. Engert, M. Andre, M. Federico, T. Illidge, M. Hutchings, and M. Ladetto. 2014. 'Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', *Annals of Oncology*, 25 Suppl 3: iii70-5.
- Eichenauer, D. A., H. Goergen, A. Plutschow, D. Wongso, K. Behringer, S. Kreissl, I. Thielen, T. Halbsguth, P. J. Brockelmann, M. Fuchs, B. Boll, B. von Tresckow, P. Borchmann, and A. Engert. 2016. 'Ofatumumab in relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: results of a phase II study from the German Hodgkin study group', *Leukemia*, 30: 1425-7.
- Eichenauer, D. A., A. Plutschow, M. Fuchs, B. von Tresckow, B. Boll, K. Behringer, V. Diehl, H. T. Eich, P. Borchmann, and A. Engert. 2015. 'Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group', *J Clin Oncol*, 33: 2857-62.
- Eichenauer, D. A., A. Plutschow, S. Kreissl, M. Sokler, J. C. Hellmuth, J. Meissner, S. Mathas, M. S. Topp, K. Behringer, W. Klapper, G. Kuhnert, M. Dietlein, C. Kobe, M. Fuchs, V. Diehl, A. Engert, and P. Borchmann. 2017. 'Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group', *Lancet Oncology*, 18: 1680-87.
- Eichenauer, D. A., I. Thielen, H. Haverkamp, J. Franklin, K. Behringer, T. Halbsguth, B. Klimm, V. Diehl, S. Sasse, A. Rothe, M. Fuchs, B. Boll, B. von Tresckow, P. Borchmann, and A. Engert. 2014. 'Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group', *Blood*, 123: 1658-64.
- Eichenauer, Dennis A., Annette Plutschow, Lena Schröder, Michael Fuchs, Boris Böll, Bastian von Tresckow, Volker Diehl, Peter Borchmann, and Andreas Engert. 2018. 'Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group', *Blood*, 132: 1519.
- El-Galaly, T. C., F. d'Amore, K. J. Mylam, P. de Nully Brown, M. Bogsted, A. Bukh, L. Specht, A. Loft, V. Iyer, K. Hjorthaug, A. L. Nielsen, I. Christiansen, C. Madsen, H. E. Johnsen, and M. Hutchings. 2012. '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*, 30: 4508-14.
- El-Galaly, T. C., K. J. Mylam, P. Brown, L. Specht, I. Christiansen, L. Munksgaard, H. E. Johnsen, A. Loft, A. Bukh, V. Iyer, A. L. Nielsen, and M. Hutchings. 2012. 'Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs', *Haematologica*, 97: 931-6.
- Eley, J. G., T. Friedrich, K. L. Homann, R. M. Howell, M. Scholz, M. Durante, and W. D. Newhauser. 2016. 'Comparative Risk Predictions of Second Cancers After Carbon-Ion Therapy Versus Proton Therapy', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 95: 279-86.
- Engel, C., M. Loeffler, S. Schmitz, H. Tesch, and V. Diehl. 2000. 'Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG)', *Annals of Oncology*, 11: 1105-14.
- Engert, A., V. Ballova, H. Haverkamp, B. Pfistner, A. Josting, E. Duhmke, K. Muller-Hermelink, and V. Diehl. 2005. 'Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group', *J Clin Oncol*, 23: 5052-60.
- Engert, A., H. Bredenfeld, H. Dohner, A. D. Ho, N. Schmitz, D. Berger, P. Bacon, T. Skacel, V. Easton, and V. Diehl. 2006. 'Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study', *Haematologica*, 91: 546-9.
- Engert, A., V. Diehl, J. Franklin, A. Lohri, B. Dorken, W. D. Ludwig, P. Koch, M. Hanel, M. Pfreundschuh, M. Wilhelm, L. Trumper, W. E. Aulitzky, M. Bentz, M. Rummel, O. Sezer, H. K. Muller-Hermelink, D. Hasenclever, and M. Loffler. 2009. '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*, 27: 4548-54.
- Engert, A., D. A. Eichenauer, and M. Dreyling. 2010c. 'Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', *Ann Oncol*, 21 Suppl 5: v168-71.

- Engert, A., J. Franklin, H. T. Eich, C. Brillant, S. Sehlen, C. Cartoni, R. Herrmann, M. Pfreundschuh, M. Sieber, H. Tesch, A. Franke, P. Koch, M. de Wit, U. Paulus, D. Hasenclever, M. Loeffler, R. P. Muller, H. K. Muller-Hermelink, E. Duhmke, and V. Diehl. 2007. 'Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial', *J Clin Oncol*, 25: 3495-502.
- Engert, A., H. Goergen, J. Markova, T. Pabst, J. Meissner, J. M. Zijlstra, Z. Kral, D. A. Eichenauer, M. Soekler, R. Greil, S. Kreissl, R. Scheuvers, H. Eich, C. Kobe, M. Dietlein, H. Stein, M. Fuchs, V. Diehl, and P. Borchmann. 2017. 'Reduced-intensity chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma :updated results of the open-label, international, randomised phase 3 HD15 trial by the German Hodgkin Study Group', *HemaSphere*, 1 (1) (no pagination).
- Engert, A., H. Haverkamp, C. Kobe, J. Markova, C. Renner, A. Ho, J. Zijlstra, Z. Kral, M. Fuchs, M. Hallek, L. Kanz, H. Dohner, B. Dörken, N. Engel, M. Topp, S. Klutmann, H. Amthauer, A. Bockisch, R. Kluge, C. Kratochwil, O. Schober, R. Greil, R. Andreesen, M. Kneba, M. Pfreundschuh, H. Stein, H. T. Eich, R. P. Muller, M. Dietlein, P. Borchmann, and V. Diehl. 2012. '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*, 379: 1791-9.
- Engert, A., H. Haverkamp, C. Kobe, J. Markova, C. Renner, A. Ho, J. Zijlstra, Z. Kral, M. Fuchs, M. Hallek, L. Kanz, H. Döhner, B. Dörken, N. Engel, M. Topp, S. Klutmann, H. Amthauer, A. Bockisch, R. Kluge, C. Kratochwil, O. Schober, R. Greil, R. Andreesen, M. Kneba, M. Pfreundschuh, H. Stein, H. T. Eich, R. P. Müller, M. Dietlein, P. Borchmann, V. Diehl, and Tumortherapie Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse. 2012. '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*: 1791-9.
- Engert, A., A. Plutschow, H. T. Eich, A. Lohri, B. Dörken, P. Borchmann, B. Berger, R. Greil, K. C. Willborn, M. Wilhelm, J. Debus, M. J. Eble, M. Sokler, A. Ho, A. Rank, A. Ganser, L. Trumper, C. Bokemeyer, H. Kirchner, J. Schubert, Z. Kral, M. Fuchs, H. K. Muller-Hermelink, R. P. Muller, and V. Diehl. 2010b. 'Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma', *N Engl J Med*, 363: 640-52.
- Engert, A., P. Schiller, A. Josting, R. Herrmann, P. Koch, M. Sieber, F. Boissevain, M. De Wit, J. Mezger, E. Duhmke, N. Willich, R. P. Muller, B. F. Schmidt, H. Renner, H. K. Muller-Hermelink, B. Pfistner, J. Wolf, D. Hasenclever, M. Löffler, and V. Diehl. 2003. 'Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group', *J Clin Oncol*, 21: 3601-8.
- Engert, Andreas, Heinz Haverkamp, Carsten Kobe, Jana Markova, Christoph Renner, Anthony D. Ho, Josee Zijlstra, Zdenek Kral, Harald Stein, Hans Theodor Eich, Rolf-Peter Muller, Markus Dietlein, Peter Borchmann, and Volker Diehl. 2011. 'Reduced Intensity of Chemotherapy and PET-Guided Radiotherapy in Patients with Advanced Stage Hodgkin Lymphoma: The GHSG HD15 Final Results', *ASH Annual Meeting Abstracts*, 118: 589-.
- Evens, A. M., R. Advani, O. W. Press, I. S. Lossos, J. M. Vose, F. J. Hernandez-Ilizaliturri, B. K. Robinson, S. Otis, L. Nadav Dagan, R. Abdallah, A. Kroll-Desrosiers, J. L. Yarber, J. Sandoval, K. Foyil, L. M. Parker, L. I. Gordon, K. A. Blum, C. R. Flowers, J. P. Leonard, T. M. Habermann, and N. L. Bartlett. 2013. 'Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis', *J Clin Oncol*, 31: 4132-9.
- Evens, A. M., J. Cilley, T. Ortiz, M. Gounder, N. Hou, A. Rademaker, S. Miyata, K. Catsaros, C. Augustyniak, C. L. Bennett, M. S. Tallman, D. Variakojis, J. N. Winter, and L. I. Gordon. 2007. '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*, 137: 545-52.
- Faber, E., R. Pytlik, J. Slaby, J. Zapletalova, T. Kozak, L. Raida, T. Papajik, E. Zikesova, I. Maresova, M. Hamouzova, K. Indrak, and M. Trneny. 2006. 'Individually determined dosing of filgrastim after autologous peripheral stem cell transplantation in patients with malignant lymphoma--results of a prospective multicentre controlled trial', *European Journal of Haematology*, 77: 493-500.
- Falorio, S., I. Biasoli, S. Luminari, G. Quintana, M. Musso, M. Dell'olio, M. R. Specchia, N. di Renzo, M. Cesaretti, G. Buda, D. Vallisa, D. Mannina, A. Andriani, C. S. Chiattoni, M. T. Delain, C. A. de Souza, N. Spector, F. Angrilli, and M. Federico. 2013. 'Risk factors for impaired gonadal function in female Hodgkin lymphoma survivors: final analysis of a retrospective multicenter joint study from Italian and Brazilian Institutions', *Hematol Oncol*, 31: 72-8.
- Federico, M., S. Luminari, E. Iannitto, G. Polimeno, L. Marcheselli, A. Montanini, A. La Sala, F. Merli, C. Stelitano, S. Pozzi, R. Scalone, N. Di Renzo, P. Musto, L. Baldini, G. Cervetti, F. Angrilli, P. Mazza, M. Brugiattelli, and P. G. Gobbi. 2009. '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*, 27: 805-11.
- Ferme, C., H. Eghbali, J. H. Meerwaldt, C. Rieux, J. Bosq, F. Berger, T. Girinsky, P. Brice, M. B. van't Veer, J. A. Walewski, P. Lederlin, U. Tirelli, P. Carde, E. Van den Neste, E. Gyan, M. Monconduit, M. Divine, J. M. Raemaekers, G. Salles, E. M. Noordijk, G. J. Creemers, J. Gabarre, A. Hagenbeek, O. Reman, M. Blanc, J. Thomas, B. Vie, J. C. Kluin-Nelemans, F. Viseu, J. W. Baars, P. Poortmans, P. J. Lugtenburg, C. Carrie, J. Jaubert, and M. Henry-Amar. 2007. 'Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease', *N Engl J Med*, 357: 1916-27.
- Ferme, Christophe, Marine Divine, Andrej Vranovsky, Frank Morschhauser, Reda Bouabdallah, Jean Gabarre, Aspasia Bastard-Stamatoullas, Richard Delarue, Vittorina Zagonel, Jerome Jaubert, Anton Hagenbeek, Mark Henri H. Kramer, Chantal Rieux, Jose Thomas, and Michel Henry-Amar. 2005. 'Four ABVD and Involved-Field Radiotherapy in Unfavorable Supradiaphragmatic Clinical Stages (CS) I-II Hodgkin's Lymphoma (HL): Preliminary Results of the EORTC-GELA H9-U Trial', *ASH Annual Meeting Abstracts*, 106: 813-.
- Feuerstein, M., B. L. Todd, M. C. Moskowitz, G. L. Bruns, M. R. Stoler, T. Nassif, and X. Yu. 2010. 'Work in cancer survivors: a model for practice and research', *J Cancer Surviv*, 4: 415-37.
- Fiandra, C., A. R. Filippi, P. Catuzzo, A. Botticella, P. Ciammella, P. Franco, V. C. Borca, R. Ragona, S. Tofani, and U. Ricardi. 2012. 'Different IMRT solutions vs. 3D-conformal radiotherapy in early stage Hodgkin's Lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations', *Radiat Oncol*, 7: 186.
- Filippi, A. R., R. Ragona, C. Piva, D. Scafa, C. Fiandra, M. Fusella, F. R. Giglioli, F. Lohr, and U. Ricardi. 2015. 'Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 92: 161-8.
- Fobair, P., R. T. Hoppe, J. Bloom, R. Cox, A. Varghese, and D. Spiegel. 1986. 'Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease', *J Clin Oncol*, 4: 805-14.
- Forero-Torres, A., M. Fanale, R. Advani, N. L. Bartlett, J. D. Rosenblatt, D. A. Kennedy, and A. Younes. 2012. 'Brentuximab vedotin in transplant-naïve patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies', *Oncologist*, 17: 1073-80.
- Franchi-Rezgui, P., P. Rousselot, M. Espie, J. Briere, J. Pierre Marolleau, C. Gisselbrecht, and P. Brice. 2003. 'Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas', *Hematol J*, 4: 116-20.
- Franklin, J., D. A. Eichenauer, I. Becker, I. Monsef, and A. Engert. 2017. 'Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis', *Cochrane Database Syst Rev*, 9: Cd008814.
- Franklin, J., A. Pluetschow, M. Paus, L. Specht, A. P. Anselmo, A. Aviles, G. Biti, T. Bogatyreva, G. Bonadonna, C. Brillant, E. Cavalieri, V. Diehl, H. Eghbali, C. Ferme, M. Henry-Amar, R. Hoppe, S. Howard, R. Meyer, D. Niedzwiecki, S. Pavlovsky, J. Radford, J. Raemaekers, D. Ryder, P. Schiller, S. Shakhhtarina, P. Valagussa, J. Wilimas, and J. Yahalom. 2006. 'Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials', *Annals of Oncology*, 17: 1749-60.
- Franklin, Jeremy, Dennis Eichenauer, I. Becker, Ina Monsef, and Andreas Engert. 2016. "Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd.
- Fuchs, M. 2016. 'Hodgkin-Lymphome. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>'.
- Fuchs, M., H. Goergen, C. Kobe, G. Kuhnert, A. Lohri, R. Greil, S. Sasse, M. S. Topp, E. Schafer, B. Hertenstein, M. Soekler, M. Vogelhuber, J. M. Zijlstra, U. B. Keller, S. W. Krause, M. Wilhelm, G. Maschmeyer, J. Thiemer, U. Duhrsen, J. Meissner, A. Viardot, H. Eich, C. Baues, V. Diehl, A. Rosenwald, B. von Tresckow, M. Dietlein, P. Borchmann, and A. Engert. 2019. 'Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group', *J Clin Oncol*: Jco1900964.
- Fuchs, R. 2007. 'Hodgkin Lymphom Klinik, Maligne Lymphome. Diagnostik & Therapie '.
- Gafter-Gvili, A., A. Fraser, M. Paul, and L. Leibovici. 2005. 'Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients', *Annals of Internal Medicine*, 142: 979-95.
- Gafter-Gvili, A., A. Fraser, M. Paul, M. van de Wetering, L. Kremer, and L. Leibovici. 2005. 'Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy', *Cochrane Database Syst Rev*: CD004386.

- Gafter-Gvili, A., A. Fraser, M. Paul, L. Vidal, T. A. Lawrie, M. D. van de Wetering, L. C. Kremer, and L. Leibovici. 2012. 'Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy', *Cochrane Database Syst Rev*, 1: Cd004386.
- Gafter-Gvili, A., M. Paul, A. Fraser, and L. Leibovici. 2007. 'Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients', *Isr Med Assoc J*, 9: 460-2.
- Gajewski, J. L., G. L. Phillips, K. A. Sobocinski, J. O. Armitage, R. P. Gale, R. E. Champlin, R. H. Herzig, D. D. Hurd, S. Jagannath, J. P. Klein, H. M. Lazarus, P. L. McCarthy, Jr., S. Pavlovsky, F. B. Peterson, P. A. Rowlings, J. A. Russell, S. M. Silver, J. M. Vose, P. H. Wiernik, M. M. Bortin, and M. M. Horowitz. 1996. 'Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease', *J Clin Oncol*, 14: 572-8.
- Galper, S. L., J. B. Yu, P. M. Mauch, J. F. Strasser, B. Silver, A. Lacasce, K. J. Marcus, M. A. Stevenson, M. H. Chen, and A. K. Ng. 2011. 'Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation', *Blood*, 117: 412-8.
- Gandini, L., F. Lombardo, P. Salacone, D. Paoli, A. P. Anselmo, F. Culasso, F. Dondero, and A. Lenzi. 2003. 'Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality', *Human Reproduction*, 18: 796-801.
- Ganz, P. A., C. M. Moynour, D. K. Pauler, A. B. Kornblith, E. R. Gaynor, S. P. Balcerzak, G. S. Gatti, H. P. Erba, S. McCoy, O. W. Press, and R. I. Fisher. 2003. 'Health status and quality of life in patients with early-stage Hodgkin's disease treated on Southwest Oncology Group Study 9133', *J Clin Oncol*, 21: 3512-9.
- Gauthier, J., L. Castagna, F. Garnier, T. Guillaume, G. Socie, S. Maury, N. Maillard, R. Tabrizi, T. Marchand, J. Malfuson, A. Gac, E. Gyan, M. Mercier, Y. Beguin, J. Delage, P. Turlure, A. Marçais, S. Nguyen, R. Dulery, J. Bay, A. Huynh, E. Daguindau, J. Cornillon, C. Regny, M. Michallet, R. Peffault de Latour, I. Yakoub-Agha, and D. Blaise. 2017a. 'Reduced-intensity and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation from alternative HLA-mismatched donors for Hodgkin lymphoma: a study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy', *Bone Marrow Transplant*, 52: 689-96.
- . 2017b. 'Reduced-intensity and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation from alternative HLA-mismatched donors for Hodgkin lymphoma: a study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy', *Bone Marrow Transplantation*, 52: 689-96.
- Gauthier, J., X. Poire, A. C. Gac, M. Leclerc, T. Guillaume, Y. Chalandon, S. Nguyen, E. Forcade, C. Regny, J. O. Bay, A. Bazarbachi, P. S. Rohrlisch, A. Huynh, J. Farhi, T. Marchand, J. V. Malfuson, S. Pilorge, H. Labussiere-Wallet, C. Renard, L. M. Fornecker, M. Detrait, R. Dulery, J. Delage, A. L. Menard, A. Charbonnier, B. Nelken, C. Jubert, F. Suarez, R. P. de la Tour, Y. Beguin, H. Schoemans, D. Blaise, and I. Yakoub-Agha. 2018. 'Better outcome with haploidentical over HLA-matched related donors in patients with Hodgkin's lymphoma undergoing allogeneic haematopoietic cell transplantation-a study by the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy', *Bone Marrow Transplantation*, 53: 400-09.
- Gayoso, J., P. Balsalobre, M. J. Pascual, C. Castilla-Llorente, L. Lopez-Corral, M. Kwon, D. Serrano, J. L. Pinana, P. Herrera, C. Ferrá, C. Pascual, I. Heras, P. Montesinos, A. Zabalza, L. Bento, A. Figuera, I. Buno, and J. L. Diez-Martin. 2016. 'Busulfan-based reduced intensity conditioning regimens for haploidentical transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: Spanish multicenter experience', *Bone Marrow Transplantation*, 51: 1307-12.
- GEKID. 2012. 'Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland. '.
- Genadieva-Stavrik, S., A. Boumendil, P. Dreger, K. Peggs, J. Briones, P. Corradini, A. Bacigalupo, G. Socie, F. Bonifazi, H. Finel, A. Velardi, M. Potter, B. Bruno, L. Castagna, R. Malladi, N. Russell, and A. Sureda. 2016. 'Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation', *Annals of Oncology*, 27: 2251-57.
- Gerard, L., L. Galicier, E. Boulanger, L. Quint, M. G. Lebrette, E. Mortier, V. Meignin, and E. Oksenhendler. 2003. 'Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy', *Aids*, 17: 81-7.
- Gervais-Fagnou, D. D., C. Girouard, N. Laperriere, M. Pintillie, and P. E. Goss. 1999. 'Breast cancer in women following supradiaphragmatic irradiation for Hodgkin's disease', *Oncology*, 57: 224-31.
- Giaccone, L., M. Festuccia, F. Zallio, R. Sorasio, L. Brunello, E. Maffini, C. Dellacasa, R. Passera, G. Iovino, S. Aydin, M. Boccardo, U. Vitolo, N. Mordini, M. Pini, A. Busca, and B. Bruno. 2017. 'Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma', *Bone Marrow Transplantation*, 52: 1208-11.
- Gibb, A., C. Jones, A. Bloor, S. Kulkarni, T. Illidge, K. Linton, and J. Radford. 2013. 'Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one

- quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center', *Haematologica*, 98: 611-4.
- Gillessen, Sarah, Annette Plütschow, Michael Fuchs, Jana Markova, Richard Greil, Max S. Topp, Julia Meissner, Josée M Zijlstra, Dennis A. Eichenauer, Volker Diehl, Peter Borchmann, Andreas Engert, and Bastian von Tresckow. 2019. 'Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Long-Term Follow up of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 Trial', *Blood*, 134: 129-29.
- Girinsky, T., A. Auperin, V. Ribrag, M. Elleuch, C. Ferme, G. Bonniaud, C. Ruelle, J. L. Alberini, A. Celebic, and V. Edeline. 2014. 'Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 89: 1047-52.
- Girinsky, T., C. Pichenot, A. Beaudre, M. Ghalibafian, and D. Lefkopoulos. 2006. 'Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes?', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 64: 218-26.
- Giuseppe, L., G. Attilio, D. N. Edoardo, G. Loredana, L. Cristina, and L. Vincenzo. 2007. 'Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD)', *Hematology*, 12: 141-7.
- Glossmann, J. P., A. Engert, G. Wassmer, H. Flechtner, Y. Ko, C. Rudolph, B. Metzner, B. Dorken, S. Wiedenmann, V. Diehl, and A. Josting. 2003. 'Recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in patients with relapsed lymphoma treated with aggressive sequential salvage chemotherapy--results of a randomized trial', *Ann Hematol*, 82: 469-75.
- Goldschmidt, N., O. Or, M. Klein, B. Savitsky, and O. Paltiel. 2011. 'The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma', *Ann Hematol*, 90: 165-71.
- Gordon, L. I., F. Hong, R. I. Fisher, N. L. Bartlett, J. M. Connors, R. D. Gascoyne, H. Wagner, P. J. Stiff, B. D. Cheson, M. Gospodarowicz, R. Advani, B. S. Kahl, J. W. Friedberg, K. A. Blum, T. M. Habermann, J. M. Tuscano, R. T. Hoppe, and S. J. Horning. 2013. 'Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496)', *J Clin Oncol*: 684-91.
- Green, D. M., C. A. Sklar, J. D. Boice, Jr., J. J. Mulvihill, J. A. Whitton, M. Stovall, and Y. Yasui. 2009. 'Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study', *J Clin Oncol*, 27: 2374-81.
- Guadagnolo, Beverly A., Rinaa S. Puniglia, Karen M. Kuntz, Peter M. Mauch, and Andrea K. Ng. 2006. 'Cost-Effectiveness Analysis of Computerized Tomography in the Routine Follow-Up of Patients After Primary Treatment for Hodgkin's Disease', *Journal of Clinical Oncology*, 24: 4116-22.
- Guyatt, G. H., A. D. Oxman, R. Kunz, J. Brozek, P. Alonso-Coello, D. Rind, P. J. Devereaux, V. M. Montori, B. Freyschuss, G. Vist, R. Jaeschke, J. W. Williams, Jr., M. H. Murad, D. Sinclair, Y. Falck-Ytter, J. Meerpohl, C. Whittington, K. Thorlund, J. Andrews, and H. J. Schunemann. 2011. 'GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision', *J Clin Epidemiol*, 64: 1283-93.
- Guyatt, G. H., A. D. Oxman, R. Kunz, J. Woodcock, J. Brozek, M. Helfand, P. Alonso-Coello, Y. Falck-Ytter, R. Jaeschke, G. Vist, E. A. Akl, P. N. Post, S. Norris, J. Meerpohl, V. K. Shukla, M. Nasser, H. J. Schunemann, and Grade Working Group. 2011. 'GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness', *J Clin Epidemiol*, 64: 1303-10.
- Guyatt, G. H., A. D. Oxman, R. Kunz, J. Woodcock, J. Brozek, M. Helfand, P. Alonso-Coello, P. Glasziou, R. Jaeschke, E. A. Akl, S. Norris, G. Vist, P. Dahm, V. K. Shukla, J. Higgins, Y. Falck-Ytter, H. J. Schunemann, and Grade Working Group. 2011. 'GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency', *J Clin Epidemiol*, 64: 1294-302.
- Guyatt, G. H., A. D. Oxman, V. Montori, G. Vist, R. Kunz, J. Brozek, P. Alonso-Coello, B. Djulbegovic, D. Atkins, Y. Falck-Ytter, J. W. Williams, Jr., J. Meerpohl, S. L. Norris, E. A. Akl, and H. J. Schunemann. 2011. 'GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias', *J Clin Epidemiol*, 64: 1277-82.
- Guyatt, G. H., A. D. Oxman, G. E. Vist, R. Kunz, Y. Falck-Ytter, P. Alonso-Coello, and H. J. Schunemann. 2008. 'GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations', *BMJ*, 336: 924-6.
- Guyatt, G. H., A. D. Oxman, G. Vist, R. Kunz, J. Brozek, P. Alonso-Coello, V. Montori, E. A. Akl, B. Djulbegovic, Y. Falck-Ytter, S. L. Norris, J. W. Williams, Jr., D. Atkins, J. Meerpohl, and H. J. Schunemann. 2011. 'GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias)', *J Clin Epidemiol*, 64: 407-15.

- Hancock, S. L., R. S. Cox, and I. R. McDougall. 1991. 'Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease', *N Engl J Med*, 325: 599-605.
- Hancock, S. L., M. A. Tucker, and R. T. Hoppe. 1993a. 'Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease', *Journal of the National Cancer Institute*, 85: 25-31.
- . 1993b. 'Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease', *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 270: 1949-55.
- Hartmann, P., U. Rehwald, B. Salzberger, C. Franzen, M. Sieber, A. Wohrmann, and V. Diehl. 2003. 'BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection', *Annals of Oncology*, 14: 1562-9.
- Hasenclever, D., O. Brosteanu, T. Gerike, and M. Loeffler. 2001. 'Modelling of chemotherapy: the effective dose approach', *Ann Hematol*, 80 Suppl 3: B89-94.
- Haukvik, U. K., I. Dieset, T. Bjoro, H. Holte, and S. D. Fossa. 2006. 'Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma', *Annals of Oncology*, 17: 1428-33.
- Haverkamp, H., B. Boll, D. A. Eichenauer, S. Sasse, M. Fuchs, P. Borchmann, V. Diehl, A. Engert, and B. von Tresckow. 2015. 'Impact of Bleomycin and Vincristine Dose Reductions in Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With BEACOPP: An Analysis of the German Hodgkin Study Group HD12 and HD15 Trials', *J Clin Oncol*, 33: 2430-6.
- Havrilesky, L., J. M. Gierisch, P. Moorman, D. McCrory, S. Ghate, J. Williams, R. Chatterjee Montgomery, M. Crowley, A. Kosinski, L. Grimm, B. Davidson, A. S. Kendrick, M. Chobot, R. Gray, G. Sanders, and E. Myers. 2014. "Systematic review of cancer screening literature for updating American Cancer Society breast cancer screening guidelines." In.: American Cancer Society.
- Hay, A. E., B. Klimm, B. E. Chen, H. Goergen, L. E. Shepherd, M. Fuchs, M. K. Gospodarowicz, P. Borchmann, J. M. Connors, J. Markova, M. Crump, A. Lohri, J. N. Winter, B. Dörken, R. G. Pearcey, V. Diehl, S. J. Horning, H. T. Eich, A. Engert, and R. M. Meyer. 2013. 'An individual patient-data comparison of combined modality therapy and ABVD alone for patients with limited-stage Hodgkin lymphoma', *Annals of Oncology*, 24: 3065-9.
- Hay, A. E., B. Klimm, B. E. Chen, H. Goergen, L. E. Shepherd, M. Fuchs, M. K. Gospodarowicz, P. Borchmann, J. M. Connors, J. Markova, M. Crump, A. Lohri, J. N. Winter, B. Dörken, R. G. Pearcey, V. Diehl, S. J. Horning, H. T. Eich, A. Engert, and R. M. Meyer. 2013. 'An individual patient-data comparison of combined modality therapy and ABVD alone for patients with limited-stage Hodgkin lymphoma', *Annals of Oncology*, 24: 3065-69.
- Heidenreich, P. A., S. L. Hancock, R. H. Vagelos, B. K. Lee, and I. Schnittger. 2005. 'Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation', *American heart journal*, 150: 977-82.
- Heidenreich, P. A., I. Schnittger, H. W. Strauss, R. H. Vagelos, B. K. Lee, C. S. Mariscal, D. J. Tate, S. J. Horning, R. T. Hoppe, and S. L. Hancock. 2007. 'Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease', *J Clin Oncol*, 25: 43-9.
- Heim, M. 2008. 'Onkologische Rehabilitation: Wege zurück ins Leben', *Hämatologie & Onkologie*: 8-12.
- Helsing, M. D. 1997. 'Trofosfamide as a salvage treatment with low toxicity in malignant lymphoma. A phase II study', *Eur J Cancer*, 33: 500-2.
- Henderson, T. O., A. Amsterdam, S. Bhatia, M. M. Hudson, A. T. Meadows, J. P. Neglia, L. R. Diller, L. S. Constine, R. A. Smith, M. C. Mahoney, E. A. Morris, L. L. Montgomery, W. Landier, S. M. Smith, L. L. Robison, and K. C. Oeffinger. 2010. 'Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer', *Annals of internal medicine*, 152: 444-55; W144-54.
- Henry-Amar, M., and F. Joly. 1996. 'Late complications after Hodgkin's disease', *Annals of Oncology*, 7 Suppl 4: 115-26.
- Hentrich, M., M. Berger, C. Wyen, J. Siehl, J. K. Rockstroh, M. Muller, G. Fatkenheuer, E. Seidel, M. Nickelsen, T. Wolf, A. Rieke, D. Schurmann, R. Schmidmaier, M. Planker, J. Alt, F. Mosthaf, A. Engert, K. Arasteh, and C. Hoffmann. 2012. 'Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study', *J Clin Oncol*, 30: 4117-23.
- Hentrich, M., L. Maretta, K. U. Chow, J. R. Bogner, D. Schurmann, P. Neuhoff, H. Jager, D. Reichelt, M. Vogel, M. Ruhnke, M. Oette, R. Weiss, J. Rockstroh, K. Arasteh, and P. Mitrou. 2006. 'Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study', *Annals of Oncology*, 17: 914-9.
- Herbst, C., F. A. Rehan, N. Skoetz, J. Bohlius, C. Brillant, H. Schulz, I. Monsef, L. Specht, and A. Engert. 2011. 'Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma', *Cochrane Database Syst Rev*: CD007110.
- Herida, M., M. Mary-Krause, R. Kaphan, J. Cadranet, I. Poizot-Martin, C. Rabaud, N. Plaisance, H. Tissot-Dupont, F. Boue, J. M. Lang, and D. Costagliola. 2003. 'Incidence of non-AIDS-defining cancers

- before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients', *J Clin Oncol*, 21: 3447-53.
- Herrstedt, J., F. Roila, D. Warr, L. Celio, R. M. Navari, P. J. Hesketh, A. Chan, and M. S. Aapro. 2017. '2016 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: Prevention of Nausea and Vomiting Following High Emetic Risk Chemotherapy', *Support Care Cancer*, 25: 277-88.
- Herschbach, P., K. Book, T. Brandl, M. Keller, and B. Marten-Mittag. 2008. 'The Basic Documentation for Psycho-Oncology (PO-Bado): an expert rating scale for the psychosocial experience of cancer patients', *Onkologie*, 31: 591-96.
- Heutte, N., H. H. Flechtner, N. Mounier, W. A. Mellink, J. H. Meerwaldt, H. Eghbali, M. B. van't Veer, E. M. Noordijk, J. C. Kluin-Nelemans, E. Lampka, J. Thomas, P. J. Lugtenburg, L. Viterbo, P. Carde, A. Hagenbeek, R. W. van der Maazen, W. G. Smit, P. Brice, M. van Marwijk Kooy, J. W. Baars, P. Poortmans, U. Tirelli, O. C. Leeksa, R. Tomsic, P. Feugier, G. Salles, J. Gabarre, M. J. Kersten, E. Van Den Neste, G. J. Creemers, I. Gaillard, P. Meijnders, G. Tertian, O. Reman, H. P. Muller, J. Troncy, M. Blanc, W. Schroyens, P. J. Voogt, P. Wijermans, C. Rieux, C. Ferme, and M. Henry-Amar. 2009. 'Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controlled trial', *Lancet Oncol*, 10: 1160-70.
- Hirsch, A., N. Vander Els, D. J. Straus, E. G. Gomez, D. Leung, C. S. Portlock, and J. Yahalom. 1996. 'Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease', *J Clin Oncol*, 14: 1297-305.
- Hodgson, D. C., E. S. Koh, T. H. Tran, M. Heydarian, R. Tsang, M. Pintilie, T. Xu, L. Huang, R. K. Sachs, and D. J. Brenner. 2007. 'Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma', *Cancer*, 110: 2576-86.
- Hoffmann, C., K. U. Chow, E. Wolf, G. Faetkenheuer, H. J. Stellbrink, J. van Lunzen, H. Jaeger, A. Stoehr, A. Plettenberg, J. C. Wasmuth, J. Rockstroh, F. Mosthaf, H. A. Horst, and H. R. Brodt. 2004. 'Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease', *Br J Haematol*, 125: 455-62.
- Hoffmann, C., M. Hentrich, D. Gillor, G. Behrens, B. Jensen, A. Stoehr, S. Esser, J. van Lunzen, I. Krznicaric, M. Muller, M. Oette, M. Hensel, J. Thoden, G. Fatkenheuer, and C. Wyen. 2015. 'Hodgkin lymphoma is as common as non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive patients with sustained viral suppression and limited immune deficiency: a prospective cohort study', *HIV Med*, 16: 261-4.
- Hoffmann, C., P. Schommers, E. Wolf, M. Muller, A. Schultze, I. Krznicaric, A. Stoehr, T. Wolf, G. Faktenheuer, B. Stier, C. Wyen, and M. Hentrich. 2016. 'CD4+ and CD8+ T-cell kinetics in aviremic HIV-infected patients developing Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma', *Aids*, 30: 753-60.
- Holoch, P., and M. Wald. 2011. 'Current options for preservation of fertility in the male', *Fertil Steril*, 96: 286-90.
- Hoppe, B. S., S. Flampouri, Z. Su, C. G. Morris, N. Latif, N. H. Dang, J. Lynch, Z. Li, and N. P. Mendenhall. 2012. 'Consolidative involved-node proton therapy for Stage IA-IIIB mediastinal Hodgkin lymphoma: preliminary dosimetric outcomes from a Phase II study', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 83: 260-7.
- Hoppe, B. S., C. E. Hill-Kayser, Y. D. Tseng, S. Flampouri, H. M. Elmongy, O. Cahlon, N. P. Mendenhall, A. Maity, L. A. McGee, and J. P. Plastaras. 2017. 'Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma', *Annals of Oncology*, 28: 2179-84.
- Hoppe, B. S., H. Tsai, G. Larson, G. E. Laramore, C. Vargas, Y. D. Tseng, M. Dunn, L. McGee, O. Cahlon, and W. Hartsell. 2016. 'Proton therapy patterns-of-care and early outcomes for Hodgkin lymphoma: results from the Proton Collaborative Group Registry', *Acta Oncologica*, 55: 1378-80.
- Hoppe, Richard T., Ranjana H. Advani, Weiyun Z. Ai, Richard F. Ambinder, Celeste M. Bello, Philip J. Bierman, Kristie A. Blum, Bouthaina Dabaja, Ysabel Duron, Andres Forero, Leo I. Gordon, Francisco J. Hernandez-Ilizaliturri, Ephraim P. Hochberg, David G. Maloney, David Mansur, Peter M. Mauch, Monika Metzger, Joseph O. Moore, David Morgan, Craig H. Moskowitz, Matthew Poppe, Barbara Pro, Lawrence Weiss, Jane N. Winter, and Joachim Yahalom. 2011. 'Hodgkin Lymphoma', *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 9: 1020-58.
- Horn, S., N. Fournier-Bidoz, V. Pernin, D. Peurien, M. Vaillant, R. Dendale, A. Fourquet, and Y. M. Kirova. 2016. 'Comparison of passive-beam proton therapy, helical tomotherapy and 3D conformal radiation therapy in Hodgkin's lymphoma female patients receiving involved-field or involved site radiation therapy', *Cancer Radiotherapy*, 20: 98-103.
- Horning, S. J., A. Adhikari, N. Rizk, R. T. Hoppe, and R. A. Olshen. 1994. 'Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study', *J Clin Oncol*, 12: 297-305.
- Hoskin, P. J., L. Lowry, A. Horwich, A. Jack, B. Mead, B. W. Hancock, P. Smith, W. Qian, P. Patrick, B. Popova, A. Pettitt, D. Cunningham, R. Pettengell, J. Sweetenham, D. Linch, and P. W. Johnson.

2009. 'Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244', *J Clin Oncol*, 27: 5390-6.
- Hoskin, P. J., P. Smith, T. S. Maughan, D. Gilson, C. Vernon, I. Syndikus, and D. C. Linch. 2005. 'Long-term results of a randomised trial of involved field radiotherapy vs extended field radiotherapy in stage I and II Hodgkin lymphoma', *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 17: 47-53.
- Howell, D., S. Keller-Olaman, T. K. Oliver, T. F. Hack, L. Broadfield, K. Biggs, J. Chung, D. Gravelle, E. Green, M. Hamel, T. Harth, P. Johnston, D. McLeod, N. Swinton, A. Syme, and K. Olson. 2013. 'A pan-Canadian practice guideline and algorithm: screening, assessment, and supportive care of adults with cancer-related fatigue', *Curr Oncol*, 20: e233-46.
- Howell, S. J., C. Searle, V. Goode, T. Gardener, K. Linton, R. A. Cowan, M. A. Harris, P. Hopwood, R. Swindell, A. Norman, J. Kennedy, A. Howell, A. M. Wardley, and J. A. Radford. 2009. 'The UK national breast cancer screening programme for survivors of Hodgkin lymphoma detects breast cancer at an early stage', *British journal of cancer*, 101: 582-8.
- Howell, S. J., and S. M. Shalet. 2001. 'Testicular function following chemotherapy', *Hum Reprod Update*, 7: 363-9.
- Hsiao, W., P. J. Stahl, E. C. Osterberg, E. Nejat, G. D. Palermo, Z. Rosenwaks, and P. N. Schlegel. 2011. 'Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience', *J Clin Oncol*, 29: 1607-11.
- Hull, M. C., C. G. Morris, C. J. Pepine, and N. P. Mendenhall. 2003. 'Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy', *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 290: 2831-7.
- Huser, M., I. Crha, P. Ventruba, R. Hudecek, J. Zakova, L. Smardova, Z. Kral, and J. Jarkovsky. 2008. 'Prevention of ovarian function damage by a GnRH analogue during chemotherapy in Hodgkin lymphoma patients', *Human Reproduction*, 23: 863-8.
- Hutchings, M., A. Loft, M. Hansen, L. M. Pedersen, A. K. Berthelsen, S. Keiding, F. D'Amore, A. M. Boesen, L. Roemer, and L. Specht. 2006. 'Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma', *Haematologica*, 91: 482-9.
- . 2006a. 'Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma', *Haematologica*, 91: 482-9.
- Hutchings, M., A. Loft, M. Hansen, L. M. Pedersen, T. Buhl, J. Jurlander, S. Buus, S. Keiding, F. D'Amore, A. M. Boesen, A. K. Berthelsen, and L. Specht. 2006b. 'FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma', *Blood*, 107: 52-9.
- Hutchings, M., N. G. Mikhaeel, P. A. Fields, T. Nunan, and A. R. Timothy. 2005. 'Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma', *Annals of Oncology*, 16: 1160-8.
- Ibrahim, Ezzeldin M., Khaled M. Abouelkhair, Ghieth A. Kazkaz, Osama A. Elmasri, and Meteb Al-Foheidi. 2012. 'Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis', *BMC Cancer*, 12: 197.
- Illes, A., E. Biro, Z. Miltenyi, K. Keresztes, L. Varoczy, C. Andras, S. Sipka, and G. Bako. 2003. 'Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease', *Acta haematologica*, 109: 11-7.
- Jabbour, E., C. Hosing, G. Ayers, R. Nunez, P. Anderlini, B. Pro, I. Khouri, A. Younes, F. Hagemeister, L. Kwak, and L. Fayad. 2007. 'Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma', *Cancer*, 109: 2481-9.
- Jakobsen, L. H., M. Hutchings, P. de Nully Brown, J. Linderoth, K. J. Mylam, D. Molin, H. E. Johnsen, M. Bogsted, M. Jerkeman, and T. C. El-Galaly. 2016. 'No survival benefit associated with routine surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-based observational study', *Br J Haematol*, 173: 236-44.
- Janov, AJ, J Anderson, DF Cella, E Zuckerman, AB Kornblith, JC Holland, AF Kantor, FP Li, E Henderson, RB Weiss, and al et. 1992. 'Pregnancy outcome in survivors of advanced Hodgkin disease [published erratum appears in Cancer 1993 Jan 15; 71(2):492]', *Cancer*, 70: p688-92.
- Jerusalem, G., Y. Beguin, M. F. Fassotte, T. Belhocine, R. Hustinx, P. Rigo, and G. Fillet. 2003. 'Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease', *Annals of Oncology*, 14: 123-30.
- Johnson, P., M. Federico, A. Kirkwood, A. Fossa, L. Berkahn, A. Carella, F. d'Amore, G. Enblad, A. Franceschetto, M. Fulham, S. Luminari, M. O'Doherty, P. Patrick, T. Roberts, G. Sidra, L. Stevens, P. Smith, J. Trotman, Z. Viney, J. Radford, and S. Barrington. 2016. 'Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma', *N Engl J Med*, 374: 2419-29.

- Johnston, P. B., D. J. Inwards, J. P. Colgan, B. R. Laplant, B. F. Kabat, T. M. Habermann, I. N. Micallef, L. F. Porrata, S. M. Ansell, C. B. Reeder, V. Roy, and T. E. Witzig. 2010. 'A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma', *Am J Hematol*, 85: 320-4.
- Josting, A., H. Muller, P. Borchmann, J. W. Baars, B. Metzner, H. Dohner, I. Aurer, L. Smardova, T. Fischer, D. Niederwieser, K. Schafer-Eckart, N. Schmitz, A. Sureda, J. Glossmann, V. Diehl, D. DeJong, M. L. Hansmann, J. Raemaekers, and A. Engert. 2010. 'Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma', *J Clin Oncol*, 28: 5074-80.
- Josting, A., L. Nogova, J. Franklin, J. P. Glossmann, H. T. Eich, M. Sieber, T. Schober, H. D. Boettcher, U. Schulz, R. P. Muller, V. Diehl, and A. Engert. 2005. 'Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group', *J Clin Oncol*, 23: 1522-9.
- Josting, A., C. Rudolph, M. Reiser, M. Mapara, M. Sieber, H. H. Kirchner, B. Dorken, D. K. Hossfeld, V. Diehl, and A. Engert. 2002. 'Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease', *Annals of Oncology*, 13: 1628-35.
- Josting, A., S. Wiedenmann, J. Franklin, M. May, M. Sieber, J. Wolf, A. Engert, and V. Diehl. 2003. 'Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group', *J Clin Oncol*, 21: 3440-6.
- Kähnert, H., AK Exner, S Brand, and B. Leibbrand. 2016. 'Entwicklung und Bewertung der beruflich-orientierten Intervention "Perspektive Job" für die onkologische Rehabilitation', *Rehabilitation*, 55: 155-56.
- Kaldor, J. M., N. E. Day, E. A. Clarke, F. E. Van Leeuwen, M. Henry-Amar, M. V. Fiorentino, J. Bell, D. Pedersen, P. Band, D. Assouline, and et al. 1990. 'Leukemia following Hodgkin's disease', *N Engl J Med*, 322: 7-13.
- Karimi Zarchi, M., M. Forat-Yazdi, M. Nakhai-Moghadam, S. Teimoori, and H. Soltani. 2012. "Ovarian function preservation by GnRH agonists during chemotherapy with cyclophosphamide in breast cancer patients- A double blind randomized control trial clinical." In *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 10.
- Kayser, S., K. Dohner, J. Krauter, C. H. Kohne, H. A. Horst, G. Held, M. von Lilienfeld-Toal, S. Wilhelm, A. Kundgen, K. Gotze, M. Rummel, D. Nachbaur, B. Schlegelberger, G. Gohring, D. Spath, C. Morlok, M. Zucknick, A. Ganser, H. Dohner, and R. F. Schlenk. 2011. 'The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML', *Blood*, 117: 2137-45.
- King, V., L. S. Constine, D. Clark, R. G. Schwartz, A. G. Muhs, M. Henzler, A. Hutson, and P. Rubin. 1996. 'Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 36: 881-9.
- Kiserud, C. E., A. Fossa, T. Bjoro, H. Holte, M. Cvancarova, and S. D. Fossa. 2009. 'Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy', *Br J Cancer*, 100: 455-63.
- Kiserud, C. E., A. Fossa, H. Holte, and S. D. Fossa. 2007. 'Post-treatment parenthood in Hodgkin's lymphoma survivors', *Br J Cancer*, 96: 1442-9.
- Kleikamp, G., U. Schnepfer, and R. Korfer. 1997. 'Coronary artery and aortic valve disease as a long-term sequel of mediastinal and thoracic irradiation', *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 45: 27-31.
- Klimm, B., T. Reineke, H. Haverkamp, K. Behringer, H. T. Eich, A. Josting, B. Pfistner, V. Diehl, and A. Engert. 2005. 'Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group', *J Clin Oncol*, 23: 8003-11.
- Knips, L., N. Bergenthal, F. Streckmann, I. Monsef, T. Elter, and N. Skoetz. 2019. 'Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Kobe, C., M. Dietlein, J. Franklin, J. Markova, A. Lohri, H. Amthauer, S. Klutmann, W. H. Knapp, J. M. Zijlstra, A. Bockisch, M. Weckesser, R. Lorenz, M. Schreckenberger, R. Bares, H. T. Eich, R. P. Mueller, M. Fuchs, P. Borchmann, H. Schicha, V. Diehl, and A. Engert. 2008. 'Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma', *Blood*, 112: 3989-94.
- Kobe, C., H. Goergen, C. Baues, G. Kuhnert, C. A. Voltin, J. Zijlstra, O. Hoekstra, J. Mettler, A. Drzezga, A. Engert, P. Borchmann, and M. Dietlein. 2018. 'Outcome-based interpretation of early interim PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma', *Blood*, 132: 2273-79.
- Kobe, C., G. Kuhnert, D. Kahraman, H. Haverkamp, H. T. Eich, M. Franke, T. Persigehl, S. Klutmann, H. Amthauer, A. Bockisch, R. Kluge, H. H. Wolf, D. Maintz, M. Fuchs, P. Borchmann, V. Diehl, A. Drzezga, A. Engert, and M. Dietlein. 2014. 'Assessment of tumor size reduction improves

- outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma', *J Clin Oncol*, 32: 1776-81.
- Koeck, J., Y. Abo-Madyan, H. T. Eich, F. Stieler, J. Fleckenstein, J. Kriz, R. P. Mueller, F. Wenz, and F. Lohr. 2012. 'Clinical relevance of different dose calculation strategies for mediastinal IMRT in Hodgkin's disease', *Strahlenther Onkol*, 188: 653-9.
- Kreissl, S., H. Mueller, H. Goergen, A. Mayer, C. Brillant, K. Behringer, T. V. Halbsguth, F. Hitz, M. Soekler, O. Shonukan, J. U. Rueffer, H. H. Flechtner, M. Fuchs, V. Diehl, A. Engert, and P. Borchmann. 2016. 'Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group', *Lancet Oncol*, 17: 1453-62.
- Kriz, J., M. Spickermann, P. Lehrich, H. Schmidberger, G. Reinartz, H. Eich, and U. Haverkamp. 2015a. 'Breath-hold technique in conventional APPA or intensity-modulated radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: Comparison of ILROG IS-RT and the GHSG IF-RT', *Strahlenther Onkol*, 191: 717-25.
- . 2015b. 'Breath-hold technique in conventional APPA or intensity-modulated radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: Comparison of ILROG IS-RT and the GHSG IF-RT', *Strahlentherapie und Onkologie*, 191: 717-25.
- Kuhnt, S. 2017. "Fatigue Therapiemanual." In, edited by Deutsche Fatigue Gesellschaft e.V. (DFaG). Köln.
- Kulkarni, S. S., P. S. Sastry, T. K. Saikia, P. M. Parikh, R. Gopal, and S. H. Advani. 1997. 'Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease', *Am J Clin Oncol*, 20: 354-7.
- Kupeli, S., T. Hazirolan, A. Varan, D. Akata, D. Alehan, M. Hayran, A. Besim, and M. Buyukpamukcu. 2009. 'Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma', *J Clin Oncol*, 28: 1025-30.
- Lacerda, M. P., C. Arrais Rodrigues, A. D. Pereira, Y. Novis, M. Fonseca, R. L. Silva, Mcma Macedo, N. Hamerschlag, I. Esteves, J. Schmidt Filho, M. M. Nascimento, and V. Rocha. 2017. 'Human Leukocyte Antigen-Haploidentical Transplantation for Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: A Multicenter Analysis', *Biology of Blood & Marrow Transplantation*, 23: 705-07.
- Lawrenz, B., M. Henes, E. Neunhoeffler, T. Fehm, P. Lang, and C. P. Schwarze. 2011. 'Fertility preservation in girls and adolescents before chemotherapy and radiation - review of the literature', *Klinische Padiatrie*, 223: 126-30.
- Lee, A. I., D. S. Zuckerman, A. D. Van den Abbeele, S. L. Aquino, D. Crowley, C. Toomey, A. S. Lacasce, Y. Feng, D. S. Neuberg, and E. P. Hochberg. 2010. 'Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis', *Cancer*, 116: 3835-42.
- Lee, C. K., D. Aeppli, and M. E. Nierengarten. 2000. 'The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 48: 169-79.
- Lee, L., M. Pintilie, D. C. Hodgson, P. E. Goss, and M. Crump. 2008. 'Screening mammography for young women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin's lymphoma', *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 19: 62-7.
- Leibovici, L., M. Paul, M. Cullen, G. Bucaneve, A. Gafter-Gvili, A. Fraser, and W. V. Kern. 2006. 'Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions', *Cancer*, 107: 1743-51.
- Leitlinienprogramm Onkologie. 2013. "(Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)): Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie " In.
- Letourneau, J. M., E. E. Ebbel, P. P. Katz, K. H. Oktay, C. E. McCulloch, W. Z. Ai, A. J. Chien, M. E. Melisko, M. I. Cedars, and M. P. Rosen. 2012. 'Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer', *Cancer*, 118: 1933-9.
- Lillevang, ST, CB Andersen, KG Schmidt, and K Riisom. 1992. '[Transfusion-associated graft-vs-host disease in a patient with Hodgkin's disease]', *Ugeskr Laeger*, 154: p2979-80.
- Linch, D. C., D. Winfield, A. H. Goldstone, D. Moir, B. Hancock, A. McMillan, R. Chopra, D. Milligan, and G. V. Hudson. 1993. 'Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial', *Lancet*, 341: 1051-4.
- Lister, T. A., D. Crowther, S. B. Sutcliffe, E. Glatstein, G. P. Canellos, R. C. Young, S. A. Rosenberg, C. A. Coltman, and M. Tubiana. 1989. 'Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting', *J Clin Oncol*, 7: 1630-6.
- Little, R., R. E. Wittes, D. L. Longo, and W. H. Wilson. 1998. 'Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant', *J Clin Oncol*, 16: 584-8.
- Litzow, M. R., S. Tarima, W. S. Perez, B. J. Bolwell, M. S. Cairo, B. M. Camitta, C. S. Cutler, M. de Lima, J. F. Dipersio, R. P. Gale, A. Keating, H. M. Lazarus, S. Luger, D. I. Marks, R. T. Maziarz, P. L. McCarthy, M. C. Pasquini, G. L. Phillips, J. D. Rizzo, J. Sierra, M. S. Tallman, and D. J. Weisdorf.

2010. 'Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia', *Blood*, 115: 1850-7.
- Liu, Lifang, Francesco Giusti, Michael Schaapveld, Berthe Aleman, Pieternella Lugtenburg, Paul Meijnders, Martin Hutchings, Valery Lemmens, Jan Bogaerts, and Otto Visser. 2017. 'Survival differences between patients with Hodgkin lymphoma treated inside and outside clinical trials. A study based on the EORTC-Netherlands Cancer Registry linked data with 20 years of follow-up', *Br J Haematol*, 176: 65-75.
- Loeffler, M., O. Brosteanu, D. Hasenclever, M. Sextro, D. Assouline, A. A. Bartolucci, P. A. Cassileth, D. Crowther, V. Diehl, R. I. Fisher, R. T. Hoppe, P. Jacobs, J. L. Pater, S. Pavlovsky, E. Thompson, and P. Wiernik. 1998. 'Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group', *J Clin Oncol*, 16: 818-29.
- Löffler, S., C. Gerlich, Matthias Lukaszczik, H. D. Wolf, H. Vogel, and Silke Dr. Neuderth. 2011. *Praxishandbuch Arbeits- und berufsbezogene Orientierung in der medizinischen Rehabilitation*.
- Loge, J. H., A. F. Abrahamsen, O. Ekeberg, and S. Kaasa. 1999. 'Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population', *J Clin Oncol*, 17: 253-61.
- Loibl, S., A. Schmidt, O. Gentilini, B. Kaufman, C. Kuhl, C. Denkert, G. von Minckwitz, A. Parokonnaya, H. Stensheim, C. Thomssen, K. van Calsteren, P. Poortmans, P. Berveiller, U. R. Markert, and F. Amant. 2015. 'Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients', *JAMA oncology*, 1: 1145-53.
- Lu, N. N., Y. X. Li, R. Y. Wu, X. M. Zhang, W. H. Wang, J. Jin, Y. W. Song, H. Fang, H. Ren, S. L. Wang, Y. P. Liu, X. F. Liu, B. Chen, J. R. Dai, and Z. H. Yu. 2012. 'Dosimetric and clinical outcomes of involved-field intensity-modulated radiotherapy after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma with mediastinal involvement', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 84: 210-6.
- Luker, K. A., K. Beaver, S. J. Leinster, and R. G. Owens. 1996. 'Information needs and sources of information for women with breast cancer: a follow-up study', *J Adv Nurs*, 23: 487-95.
- Madabhavi, I., G. Modi, A. Patel, A. Anand, H. Panchal, and S. Parikh. 2017. 'Pulmonary toxicity following bleomycin use: A single-center experience', *Journal of Cancer Research & Therapeutics*, 13: 466-70.
- Maggen, C., D. Dierickx, P. Lugtenburg, A. Laenen, E. Cardonick, R. Smakov, M. Bellido, A. Cabrera-Garcia, M. M. Gziri, M. J. Halaska, P. B. Ottevanger, K. Van Calsteren, A. O'Laughlin, E. Polushkina, L. Van Dam, I. Avivi, P. Vandenberghe, A. Jin Fjsh Woei, and F. Amant. 2019. 'Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study', *The Lancet. Haematology*.
- Manteuffel, Leonie von. 2011. 'Medizinische Rehabilitation: Berufliche Teilhabe als Leitziel', *Dtsch Arztebl International*, 108: 154-6.
- Maraldo, M. V., N. P. Brodin, M. C. Aznar, I. R. Vogelius, P. Munck af Rosenschold, P. M. Petersen, and L. Specht. 2013a. 'Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma', *Annals of Oncology*, 24: 2113-8.
- . 2013b. 'Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma', *Annals of Oncology*, 24: 2113-8.
- . 2014. 'Doses to head and neck normal tissues for early stage Hodgkin lymphoma after involved node radiotherapy', *Radiotherapy & Oncology*, 110: 441-7.
- Maraldo, M. V., F. Giusti, I. R. Vogelius, M. Lundemann, M. A. van der Kaaij, S. Ramadan, B. Meulemans, M. Henry-Amar, B. M. Aleman, J. Raemaekers, P. Meijnders, E. C. Moser, H. C. Kluijn-Nelemans, P. Feugier, O. Casasnovas, C. Fortpied, L. Specht, Research European Organisation for, and Group Treatment of Cancer Lymphoma. 2015. 'Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials', *The Lancet Haematology*, 2: e492-502.
- Mariotti, J., R. Devillier, S. Bramanti, B. Sarina, S. Furst, A. Granata, C. Faucher, S. Harbi, L. Morabito, C. Chabannon, C. Carlo-Stella, R. Bouabdallah, A. Santoro, D. Blaise, and L. Castagna. 2018. 'T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Hodgkin Lymphoma Relapsed after Autologous Transplantation: Reduced Incidence of Relapse and of Chronic Graft-versus-Host Disease Compared with HLA-Identical Related Donors', *Biology of Blood & Marrow Transplantation*, 24: 627-32.
- Martin, W. G., K. M. Ristow, T. M. Habermann, J. P. Colgan, T. E. Witzig, and S. M. Ansell. 2005. 'Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma', *J Clin Oncol*, 23: 7614-20.

- Martino, M., M. Festuccia, R. Fedele, G. Console, M. Cimminiello, P. Gavarotti, and B. Bruno. 2016. 'Salvage treatment for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: role of allografting, brentuximab vedotin and newer agents', *Expert Opinion on Biological Therapy*, 16: 347-64.
- Mauch, P. 2011. 'Clinical presentation and patterns of disease distribution in classical Hodgkin lymphoma in adults. Available from: http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?26/6/26735?source=see_link'.
- Mauch, P. M., L. A. Kalish, K. C. Marcus, C. N. Coleman, L. N. Shulman, E. Krill, S. Come, B. Silver, G. P. Canellos, and N. J. Tarbell. 1996. 'Second malignancies after treatment for laparotomy staged IA-IIIB Hodgkin's disease: long-term analysis of risk factors and outcome', *Blood*, 87: 3625-32.
- Mauch, P. M., L. A. Kalish, K. C. Marcus, L. N. Shulman, E. Krill, N. J. Tarbell, B. Silver, H. Weinstein, S. Come, G. P. Canellos, and C. N. Coleman. 1995. 'Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease', *The cancer journal from Scientific American*, 1: 33-42.
- McGrath, P. D., B. Hartigan, H. Holewa, and M. Skarparis. 2012. 'Returning to work after treatment for haematological cancer: findings from Australia', *Support Care Cancer*, 20: 1957-64.
- McNeely, M. L., and K. S. Courneya. 2010. 'Exercise programs for cancer-related fatigue: evidence and clinical guidelines', *J Natl Compr Canc Netw*, 8: 945-53.
- Mehnert, A., J. Barth, M. Gaspar, B. Leibbrand, C. D. Kegel, W. Bootsvelde, M. Friedrich, T. J. Hartung, D. Berger, and U. Koch. 2016. 'Predictors of early retirement after cancer rehabilitation-a longitudinal study', *Eur J Cancer Care (Engl)*, 26.
- Mehnert, A., A. de Boer, and M. Feuerstein. 2013. 'Employment challenges for cancer survivors', *Cancer*, 119 Suppl 11: 2151-9.
- Mehnert, A., and U. Koch. 2013a. 'Predictors of employment among cancer survivors after medical rehabilitation--a prospective study', *Scand J Work Environ Health*, 39: 76-87.
- . 2013b. 'Work satisfaction and quality of life in cancer survivors in the first year after oncological rehabilitation', *Work*, 46: 407-15.
- Mehnert, Anja. 2011. 'Employment and work-related issues in cancer survivors', *Critical reviews in oncology/hematology*, 77: 109-30.
- Mehnert, Anja, Martin Härter, and Uwe Koch. 2012. 'Long-term effects of cancer. Aftercare and rehabilitation requirements', *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 55: 509-15.
- Mehnert, Anja, Diana Müller, Claudia Lehmann, and Uwe Koch. 2006. 'Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers', *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 54: 213-23.
- Meignan, M., A. Gallamini, M. Meignan, A. Gallamini, and C. Haioun. 2009. 'Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma', *Leuk Lymphoma*, 50: 1257-60.
- Meirow, D., I. Hardan, J. Dor, E. Fridman, S. Elizur, H. Ra'anani, E. Slyusarevsky, N. Amariglio, E. Schiff, G. Rechavi, A. Nagler, and D. Ben Yehuda. 2008. 'Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients', *Human Reproduction*, 23: 1007-13.
- Messer, M., A. Steinzen, E. Vervolgyi, C. Lerch, B. Richter, P. Dreger, and A. Herrmann-Frank. 2014. 'Unrelated and alternative donor allogeneic stem cell transplant in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review', *Leuk Lymphoma*, 55: 296-306.
- Meyer, R. M., M. K. Gospodarowicz, J. M. Connors, R. G. Pearcey, A. Bezjak, W. A. Wells, B. F. Burns, J. N. Winter, S. J. Horning, A. R. Dar, M. S. Djurfeldt, K. Ding, and L. E. Shepherd. 2005. 'Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group', *J Clin Oncol*, 23: 4634-42.
- Meyer, R. M., M. K. Gospodarowicz, J. M. Connors, R. G. Pearcey, W. A. Wells, J. N. Winter, S. J. Horning, A. R. Dar, C. Shustik, D. A. Stewart, M. Crump, M. S. Djurfeldt, B. E. Chen, and L. E. Shepherd. 2011. 'ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma', *N Engl J Med*.
- Meyer, R. M., M. K. Gospodarowicz, J. M. Connors, R. G. Pearcey, W. A. Wells, J. N. Winter, S. J. Horning, A. R. Dar, C. Shustik, D. A. Stewart, M. Crump, M. S. Djurfeldt, B. E. Chen, L. E. Shepherd, Ncic Clinical Trials Group, and Group Eastern Cooperative Oncology. 2012. 'ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma', *New England Journal of Medicine*, 366: 399-408.
- Michaelson, Evan M., Yu-Hui Chen, Barbara Silver, Roy B. Tishler, Karen J. Marcus, Mary Ann Stevenson, and Andrea K. Ng. 2014. 'Thyroid Malignancies in Survivors of Hodgkin Lymphoma', *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 88: 636-41.
- Milpied, N., A. K. Fielding, R. M. Pearce, P. Ernst, and A. H. Goldstone. 1996. 'Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's

- disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation', *J Clin Oncol*, 14: 1291-6.
- Minuk, L. A., K. Monkman, I. H. Chin-Yee, A. Lazo-Langner, V. Bhagirath, B. H. Chin-Yee, and J. E. Mangel. 2011. 'Treatment of Hodgkin lymphoma with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine without routine granulocyte-colony stimulating factor support does not increase the risk of febrile neutropenia: a prospective cohort study', *Leuk Lymphoma*.
- Moccia, A. A., F. Hitz, P. Hoskins, R. Klasa, M. M. Power, K. J. Savage, T. Shenker, J. D. Shepherd, G. W. Slack, K. W. Song, R. D. Gascoyne, J. M. Connors, and L. H. Sehn. 2017. 'Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma', *Leuk Lymphoma*, 58: 324-32.
- Mocikova, H., P. Obrtlíkova, B. Vackova, and M. Trnny. 2010. 'Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study', *Annals of Oncology*, 21: 1222-7.
- Mocikova, H., R. Pytlík, J. Markova, K. Steinerova, Z. Kral, D. Belada, M. Trnkova, M. Trnny, V. Koza, J. Mayer, P. Zak, and T. Kozak. 2011. 'Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma', *Leuk Lymphoma*, 52: 1668-74.
- Morschhauser, F., P. Brice, C. Ferme, M. Divine, G. Salles, R. Bouabdallah, C. Sebban, L. Voillat, O. Casasnovas, A. Stamatoullas, K. Bouabdallah, M. Andre, J. P. Jais, D. Cazals-Hatem, and C. Gisselbrecht. 2008. '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*, 26: 5980-7.
- Morton, L. M., G. M. Dores, R. E. Curtis, C. F. Lynch, M. Stovall, P. Hall, E. S. Gilbert, D. C. Hodgson, H. H. Storm, T. B. Johannesen, S. A. Smith, R. E. Weathers, M. Andersson, S. D. Fossa, M. Hauptmann, E. J. Holowaty, H. Joensuu, M. Kaijser, R. A. Kleinerman, F. Langmark, E. Pukkala, L. Vaalavirta, A. W. van den Belt-Dusebout, J. F. Fraumeni, Jr., L. B. Travis, B. M. Aleman, and F. E. van Leeuwen. 2013. 'Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma', *Journal of Clinical Oncology*, 31: 3369-77.
- Moshe, Y., O. S. Bentur, M. Lishner, and I. Avivi. 2017. 'The management of hodgkin lymphomas in pregnancies', *European Journal of Haematology*, 99: 385-91.
- Moskowitz, A. J., P. A. Hamlin, Jr., M. A. Perales, J. Gerecitano, S. M. Horwitz, M. J. Matasar, A. Noy, M. L. Palomba, C. S. Portlock, D. J. Straus, T. Graustein, A. D. Zelenetz, and C. H. Moskowitz. 2013. 'Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma', *J Clin Oncol*, 31: 456-60.
- Moskowitz, A. J., H. Schoder, J. Yahalom, S. J. McCall, S. Y. Fox, J. Gerecitano, R. Grewal, P. A. Hamlin, S. Horwitz, R. Kobos, A. Kumar, M. Matasar, A. Noy, M. L. Palomba, M. A. Perales, C. S. Portlock, C. Sauter, N. Shukla, P. Steinherz, D. Straus, T. Trippett, A. Younes, A. Zelenetz, and C. H. Moskowitz. 2015. 'PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study', *Lancet Oncol*, 16: 284-92.
- Moskowitz, A. J., J. Yahalom, T. Kewalramani, J. C. Maragulia, J. M. Vanak, A. D. Zelenetz, and C. H. Moskowitz. 2010. 'Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma', *Blood*, 116: 4934-7.
- Moskowitz, C. H., M. J. Matasar, A. D. Zelenetz, S. D. Nimer, J. Gerecitano, P. Hamlin, S. Horwitz, A. J. Moskowitz, A. Noy, L. Palomba, M. A. Perales, C. Portlock, D. Straus, J. C. Maragulia, H. Schoder, and J. Yahalom. 2012. "Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma." In *Blood*, 1665-70.
- Moskowitz, C. H., A. Nademanee, T. Masszi, E. Agura, J. Holowiecki, M. H. Abidi, A. I. Chen, P. Stiff, A. M. Gianni, A. Carella, D. Osmanov, V. Bachanova, J. Sweetenham, A. Sureda, D. Huebner, E. L. Sievers, A. Chi, E. K. Larsen, N. N. Hunder, and J. Walewski. 2015. '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*, 385: 1853-62.
- Moskowitz, C. H., J. Walewski, A. Nademanee, T. Masszi, E. Agura, J. Holowiecki, M. H. Abidi, A. I. Chen, P. Stiff, S. Viviani, V. Bachanova, A. Sureda, T. McClendon, C. Lee, J. Lisano, and J. Sweetenham. 2018. 'Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse', *Blood*, 132: 2639-42.
- Moskowitz, Chaya S., Joanne F. Chou, Suzanne L. Wolden, Jonine L. Bernstein, Jyoti Malhotra, Danielle Novetsky Friedman, Nidha Z. Mubdi, Wendy M. Leisenring, Marilyn Stovall, Sue Hammond, Susan A. Smith, Tara O. Henderson, John D. Boice, Melissa M. Hudson, Lisa R. Diller, Smita

- Bhatia, Lisa B. Kenney, Joseph P. Neglia, Colin B. Begg, Leslie L. Robison, and Kevin C. Oeffinger. 2014. 'Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer', *J Clin Oncol*, 32: 2217-23.
- Mounier, N., P. Brice, S. Bologna, J. Briere, I. Gaillard, L. Voillat, J. Gabarre, O. Casasnovas, J. Jaubert, P. Colin, A. Devidas, B. Coiffier, A. Aoudjhane, B. Audhuy, M. Andre, and P. Carde. 2013. 'ABVD (eight cycles) versus beacopp (4 escalated cycles to 4 baseline) in stages III-IV low risk hodgkin lymphoma (IPS 0-2): Final results of LYSA H34 trial', *Hematol Oncol*: 138-9.
- Mulrooney, D. A., M. W. Yeazel, T. Kawashima, A. C. Mertens, P. Mitby, M. Stovall, S. S. Donaldson, D. M. Green, C. A. Sklar, L. L. Robison, and W. M. Leisenring. 2009. 'Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort', *BMJ*, 339: b4606.
- Myrehaug, S., M. Pintilie, R. Tsang, R. Mackenzie, M. Crump, Z. Chen, A. Sun, and D. C. Hodgson. 2008. 'Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy', *Leuk Lymphoma*, 49: 1486-93.
- Myrehaug, S., M. Pintilie, L. Yun, M. Crump, R. W. Tsang, R. M. Meyer, J. Sussman, E. Yu, and D. C. Hodgson. 2010. 'A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease', *Blood*, 116: 2237-40.
- Nangalia, J., H. Smith, and J. Z. Wimperis. 2008. 'Isolated neutropenia during ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma does not require growth factor support', *Leuk Lymphoma*, 49: 1530-6.
- Naumann, R., A. Vaic, B. Beuthien-Baumann, J. Bredow, J. Kropp, T. Kittner, W. G. Franke, and G. Ehninger. 2001. 'Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma', *Br J Haematol*, 115: 793-800.
- Ng, A., L. S. Constine, R. Advani, P. Das, C. Flowers, J. Friedberg, D. C. Hodgson, C. L. Schwartz, R. B. Wilder, L. D. Wilson, and M. J. Yunes. 2010. 'ACR Appropriateness Criteria: follow-up of Hodgkin's lymphoma', *Current problems in cancer*, 34: 211-27.
- Ng, A. K., M. V. Bernardo, E. Weller, K. Backstrand, B. Silver, K. C. Marcus, N. J. Tarbell, M. A. Stevenson, J. W. Friedberg, and P. M. Mauch. 2002. 'Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors', *Blood*, 100: 1989-96.
- Ng, A. K., J. E. Garber, L. R. Diller, R. L. Birdwell, Y. Feng, D. S. Neuberg, B. Silver, D. C. Fisher, K. J. Marcus, and P. M. Mauch. 2013. 'Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma', *Journal of Clinical Oncology*, 31: 2282-8.
- Ng, A. K., S. Li, D. Neuberg, R. Chi, D. C. Fisher, B. Silver, and P. M. Mauch. 2008. 'A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients', *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 19: 1754-8.
- Nitzschke, M., J. Raddatz, M. K. Bohlmann, P. Stute, T. Stowitzki, and M. von Wolff. 2010. 'GnRH analogs do not protect ovaries from chemotherapy-induced ultrastructural injury in Hodgkin's lymphoma patients', *Arch Gynecol Obstet*, 282: 83-8.
- Nogova, L., T. Reineke, C. Brilliant, M. Sieniawski, T. Rudiger, A. Josting, H. Bredenfeld, R. Skripnitchenko, R. P. Muller, H. K. Muller-Hermelink, V. Diehl, and A. Engert. 2008. 'Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group', *J Clin Oncol*, 26: 434-9.
- Noordijk, E. M., P. Carde, N. Dupouy, A. Hagenbeek, A. D. Krol, J. C. Kluin-Nelemans, U. Tirelli, M. Monconduit, J. Thomas, H. Eghbali, B. M. Aleman, J. Bosq, M. Vovk, T. A. Verschueren, A. M. Peny, T. Girinsky, J. M. Raemaekers, and M. Henry-Amar. 2006. '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*, 24: 3128-35.
- Noordijk, E. M., J. Thomas, C. Fermé, M. B. van 't Veer, P. Brice, M. Diviné, F. Morschhauser, P. Carde, H. Eghbali, and M. Henry-Amar. 2005. "First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL)." In ASCO, 6505. *Journal of Clinical Oncology*.
- Ntentas, G., K. Dedekova, M. Andrlík, M. C. Aznar, B. George, J. Kubes, S. C. Darby, and D. J. Cutter. 2019. 'Clinical Intensity Modulated Proton Therapy for Hodgkin Lymphoma: Which Patients Benefit the Most?', *Practical Radiation Oncology*, 9: 179-87.
- Okeley, N. M., J. B. Miyamoto, X. Zhang, R. J. Sanderson, D. R. Benjamin, E. L. Sievers, P. D. Senter, and S. C. Alley. 2010. 'Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugate', *Clin Cancer Res*, 16: 888-97.
- Olszewski, A. J., R. Shrestha, and J. J. Castillo. 2015. 'Treatment selection and outcomes in early-stage classical Hodgkin lymphoma: analysis of the National Cancer Data Base', *J Clin Oncol*, 33: 625-33.

- Palmer, J., T. Goggins, G. Broadwater, N. Chao, M. Horwitz, A. Beaven, K. Sullivan, R. E. Coleman, and D. Rizzieri. 2011. 'Early post transplant (F-18) 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography does not predict outcome for patients undergoing auto-SCT in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma', *Bone Marrow Transplant*, 46: 847-51.
- Paoli, D., F. Rizzo, G. Fiore, F. Pallotti, A. Pulsoni, G. Annechini, F. Lombardo, A. Lenzi, and L. Gandini. 2016. 'Spermatogenesis in Hodgkin's lymphoma patients: a retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens', *Human Reproduction*, 31: 263-72.
- Parikh, R. R., M. L. Grossbard, L. B. Harrison, and J. Yahalom. 2016. 'Association of intensity-modulated radiation therapy on overall survival for patients with Hodgkin lymphoma', *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 118: 52-9.
- Paumier, A., M. Ghalibafian, J. Gilmore, A. Beaudre, P. Blanchard, M. el Nemr, F. Azoury, H. al Hamokles, D. Lefkopoulos, and T. Girinsky. 2012. 'Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 82: 1522-7.
- Paumier, A., W. Khodari, A. Beaudre, M. Ghalibafian, P. Blanchard, H. Al Hamokles, M. Bhari, N. Lessard, and T. Girinsky. 2011. '[Intensity-modulated radiotherapy and involved-node concept in patients with Hodgkin lymphoma: experience of the Gustave-Roussy Institute]', *Cancer Radiotherapie*, 15: 709-15.
- Peggs, K. S., A. Hunter, R. Chopra, A. Parker, P. Mahendra, D. Milligan, C. Craddock, R. Pettengell, A. Dogan, K. J. Thomson, E. C. Morris, G. Hale, H. Waldmann, A. H. Goldstone, D. C. Linch, and S. Mackinnon. 2005. 'Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation', *Lancet*, 365: 1934-41.
- Pereg, D., G. Koren, and M. Lishner. 2007. 'The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy', *Haematologica*, 92: 1230-7.
- Peteet, J. R. 2000. 'Cancer and the meaning of work', *Gen Hosp Psychiatry*, 22: 200-5.
- Petrausch, U., P. Samaras, P. Veit-Haibach, A. Tschopp, J. D. Soyka, A. Knuth, T. F. Hany, A. Mischo, C. Renner, and N. G. Schaefer. 2010. 'Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up?', *Annals of Oncology*, 21: 1053-7.
- Powles, T., D. Robinson, J. Stebbing, J. Shamash, M. Nelson, B. Gazzard, S. Mandelia, H. Moller, and M. Bower. 2009. 'Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection', *J Clin Oncol*, 27: 884-90.
- Proctor, S. J., J. White, and G. L. Jones. 2005. 'An international approach to the treatment of Hodgkin's disease in the elderly: launch of the SHIELD study programme', *Eur J Haematol Suppl*: 63-7.
- Pryce, J., F. Munir, and C. Haslam. 2007. 'Cancer survivorship and work: symptoms, supervisor response, co-worker disclosure and work adjustment', *J Occup Rehabil*, 17: 83-92.
- Puig, N., M. Pintilie, T. Seshadri, K. Al-Farsi, N. Franke, A. Keating, J. Kuruvilla, and M. Crump. 2011. 'High-dose chemotherapy and ASCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma', *Bone Marrow Transplant*.
- Purz, S., C. Mauz-Korholz, D. Korholz, D. Hasenclever, A. Krausse, I. Sorge, K. Ruschke, M. Stiefel, H. Amthauer, O. Schober, W. T. Kranert, W. A. Weber, U. Haberkorn, P. Hundsdoerfer, K. Ehlert, M. Becker, J. Rossler, A. E. Kulozik, O. Sabri, and R. Kluge. 2011. '[18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma', *J Clin Oncol*, 29: 3523-8.
- Radford, J. A., A. Eardley, C. Woodman, and D. Crowther. 1997. 'Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records', *BMJ*, 314: 343.
- Radford, J., T. Illidge, N. Counsell, B. Hancock, R. Pettengell, P. Johnson, J. Wimperis, D. Culligan, B. Popova, P. Smith, A. McMillan, A. Brownell, A. Kruger, A. Lister, P. Hoskin, M. O'Doherty, and S. Barrington. 2015a. 'Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma', *N Engl J Med*, 372: 1598-607.
- . 2015b. "Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma." In *N Engl J Med*, 1598-607.
- Raemaekers, J. M., M. P. Andre, M. Federico, T. Girinsky, R. Oumedaly, E. Brusamolino, P. Brice, C. Ferme, R. van der Maazen, M. Gotti, R. Bouabdallah, C. J. Sebban, Y. Lievens, A. Re, A. Stamatoullas, F. Morschhauser, P. J. Lugtenburg, E. Abruzzese, P. Olivier, R. O. Casasnovas, G. van Imhoff, T. Raveloarivahy, M. Bellei, T. van der Borght, S. Bardet, A. Versari, M. Hutchings, M. Meignan, and C. Fortpied. 2014. 'Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial', *Journal of Clinical Oncology*, 32: 1188-94.
- Rancea, Michaela, Ina Monsef, Bastian von Tresckow, Andreas Engert, and Nicole Skoetz. 2013. "High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with

- relapsed/refractory Hodgkin lymphoma." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd.
- Rashidi, A., M. Ebadi, and A. F. Cashen. 2016. 'Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis', *Bone Marrow Transplantation*, 51: 521-8.
- Rasmussen, D. M., and B. Elverdam. 2008. 'The meaning of work and working life after cancer: an interview study', *Psychooncology*, 17: 1232-8.
- Rechner, L. A., M. V. Maraldo, I. R. Vogelius, X. R. Zhu, B. S. Dabaja, N. P. Brodin, P. M. Petersen, L. Specht, and M. C. Aznar. 2017. 'Life years lost attributable to late effects after radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma: The impact of proton therapy and/or deep inspiration breath hold', *Radiotherapy & Oncology*, 125: 41-47.
- Reece, D. E., M. J. Barnett, J. D. Shepherd, D. E. Hogge, R. J. Klasa, S. H. Nantel, H. J. Sutherland, H. G. Klingemann, R. N. Fahey, N. J. Voss, and et al. 1995. 'High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin (CBV +/- P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy', *Blood*, 86: 451-6.
- Reinders, J. G., B. J. Heijmen, M. J. Olofsen-van Acht, W. L. van Putten, and P. C. Levendag. 1999. 'Ischemic heart disease after mantlefield irradiation for Hodgkin's disease in long-term follow-up', *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 51: 35-42.
- Rick, O. 2017. 'Kognitive Dysfunktion bei Krebspatienten', *Im Focus Onkologie*, 20: 34-37.
- Robert-Koch-Institut. 2013. 'Krebs in Deutschland 2009/2010', 9.
- Robertson, J. A., A. L. Bonnicksen, P. Amato, R. G. Brzyski, M. D. Damewood, D. Greenfeld, W. R. Keye, L. A. Marshall, L. Mastroianni, R. W. Rebar, Bonnie Steinbock, S. Tipton, and Susan Wolf. 2005. 'Fertility preservation and reproduction in cancer patients', *Fertil Steril*, 83: 1622-8.
- Robinson, S. P., A. Sureda, C. Canals, N. Russell, D. Caballero, A. Bacigalupo, A. Iriondo, G. Cook, A. Pettitt, G. Socie, F. Bonifazi, A. Bosi, M. Michallet, E. Liakopoulou, J. Maertens, J. Passweg, F. Clarke, R. Martino, and N. Schmitz. 2009. 'Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome', *Haematologica*, 94: 230-8.
- Rodin, G., C. Zimmermann, C. Mayer, D. Howell, M. Katz, J. Sussman, J. A. Mackay, M. Brouwers, and Panel for the Clinician-Patient Communications Working. 2009. 'Clinician-patient communication: evidence-based recommendations to guide practice in cancer', *Current Oncology*, 16: 42-49.
- Roelen, C. A. M., P. C. Koopmans, J. W. Groothoff, J. J. L. van der Klink, and U. Bültmann. 2011. 'Return to Work After Cancer Diagnosed in 2002, 2005 and 2008', *Journal of Occupational Rehabilitation*, 21: 335-41.
- Roila, F., A. Molassiotis, J. Herrstedt, M. Aapro, R. J. Gralla, E. Bruera, R. A. Clark-Snow, L. L. Dupuis, L. H. Einhorn, P. Feyer, P. J. Hesketh, K. Jordan, I. Olver, B. L. Rapoport, J. Roscoe, C. H. Ruhlmann, D. Walsh, D. Warr, and M. van der Wetering. 2016. '2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients', *Annals of Oncology*, 27: v119-v33.
- Roila, F., D. Warr, P. J. Hesketh, R. Gralla, J. Herrstedt, K. Jordan, M. Aapro, E. Ballatori, and B. Rapoport. 2017. 'Erratum to: 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy', *Support Care Cancer*, 25: 295-96.
- Roper, K., K. McDermott, M. E. Cooley, K. Daley, and J. Fawcett. 2009. 'Health-related quality of life in adults with Hodgkin's disease: the state of the science', *Cancer nursing*, 32: E1-17; quiz E18-9.
- Rosenwald, A. 2011. 'Pathology and Molecular Pathology of Hodgkin Lymphoma. In: Hodgkin Lymphoma - A Comprehensive Update On Diagnostics and Clinics (Engert A., ed.)', *Hodgkin Lymphoma*: 33 -48.
- Rueffer, J. U., F. C. Dimeo, I. Fischer, M. Horneber, and J. Weis. 2013. 'Fatigue - das tumorbedingte Erschöpfungssyndrom', *Psychoonkologie in Forschung und Praxis*: 33-44.
- Rueffer, U., K. Breuer, A. Josting, B. Lathan, M. Sieber, O. Manzke, F. J. Grotenhermen, H. Tesch, H. Bredenfeld, P. Koch, H. Nisters-Backes, J. Wolf, A. Engert, and V. Diehl. 2001. 'Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment', *Annals of Oncology*, 12: 1307-11.
- Ruffer, J. U., V. Ballova, J. Glossmann, M. Sieber, J. Franklin, L. Nogova, V. Diehl, and A. Josting. 2005. 'BEACOPP and COPP/ABVD as salvage treatment after primary extended field radiation therapy of early stage Hodgkins disease - results of the German Hodgkin Study Group', *Leuk Lymphoma*, 46: 1561-7.

- Ruffer, J. U., H. Flechtner, P. Tralls, A. Josting, M. Sieber, B. Lathan, and V. Diehl. 2003. 'Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG)', *Eur J Cancer*, 39: 2179-86.
- Sachsman, S., B. S. Hoppe, N. P. Mendenhall, A. Holtzman, Z. Li, W. Slayton, M. Joyce, E. Sandler, and S. Flampouri. 2015. 'Proton therapy to the subdiaphragmatic region in the management of patients with Hodgkin lymphoma', *Leuk Lymphoma*, 56: 2019-24.
- Santoro, A., H. Bredenfeld, L. Devizzi, H. Tesch, V. Bonfante, S. Viviani, F. Fiedler, H. S. Parra, C. Benoehr, M. Pacini, G. Bonadonna, and V. Diehl. 2000. 'Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study', *J Clin Oncol*, 18: 2615-9.
- Santoro, A., M. Magagnoli, M. Spina, G. Pinotti, L. Siracusano, M. Michieli, A. Nozza, B. Sarina, E. Morengi, L. Castagna, U. Tirelli, and M. Balzarotti. 2007. 'Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma', *Haematologica*, 92: 35-41.
- Saslow, D., C. Boetes, W. Burke, S. Harms, M. O. Leach, C. D. Lehman, E. Morris, E. Pisano, M. Schnall, S. Sener, R. A. Smith, E. Warner, M. Yaffe, K. S. Andrews, and C. A. Russell. 2007. 'American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography', *CA: a cancer journal for clinicians*, 57: 75-89.
- Sasse, S., P. J. Brockelmann, H. Goergen, A. Plutschow, H. Muller, S. Kreissl, C. Buerkle, S. Borchmann, M. Fuchs, P. Borchmann, V. Diehl, and A. Engert. 2017a. 'Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials', *J Clin Oncol*: Jco2016709410.
- . 2017b. 'Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials', *Journal of Clinical Oncology*, 35: 1999-2007.
- Sasse, S., B. Klimm, H. Gorgen, M. Fuchs, A. Heyden-Honerkamp, A. Lohri, O. Koch, M. Wilhelm, G. Trenn, J. Finke, R. P. Müller, V. Diehl, H. T. Eich, P. Borchmann, and A. Engert. 2012. 'Comparing long-term toxicity and efficacy of combined modality treatment including extended- or involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma', *Annals of Oncology*, 23: 2953-59.
- Sasse, S., A. Rothe, H. Goergen, D. A. Eichenauer, A. Lohri, S. Kreher, U. Jager, C. Bangard, G. Kuhnert, B. Boll, B. von Tresckow, and A. Engert. 2013. 'Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naive relapsed/refractory Hodgkin lymphoma', *Leuk Lymphoma*, 54: 2144-8.
- Sautier, L. P., A. Scherwath, J. Weis, S. Sarkar, M. Bosbach, M. Schendel, N. Ladehoff, U. Koch, and A. Mehnert. 2015. 'Erfassung von Arbeitsengagement bei Patienten mit hämatologischen Malignomen: Die psychometrischen Eigenschaften der deutschen Version der Utrecht Work Engagement Scale 9 (UWES-9)', *Rehabilitation*, 54: 297-303.
- Schaapveld, M., B. M. Aleman, A. M. van Eggermond, C. P. Janus, A. D. Krol, R. W. van der Maazen, J. Roesink, J. M. Raemaekers, J. P. de Boer, J. M. Zijlstra, G. W. van Imhoff, E. J. Petersen, P. M. Poortmans, M. Beijert, M. L. Lybeert, I. Mulder, O. Visser, M. W. Louwman, I. M. Krul, P. J. Lugtenburg, and F. E. van Leeuwen. 2015. 'Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma', *N Engl J Med*, 373: 2499-511.
- Schellong, G., R. Potter, J. Bramswig, W. Wagner, F. J. Prött, W. Dorffel, D. Korholz, G. Mann, B. Rath, A. Reiter, G. Weissbach, M. Riepenhausen, M. Thiemann, and E. W. Schwarze. 1999. 'High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group', *J Clin Oncol*, 17: 3736-44.
- Schellong, G., M. Riepenhausen, K. Ehlert, J. Bramswig, W. Dorffel, Disease German Working Group on the Long-Term Sequelae of Hodgkin's, R. K. Schmutzler, K. Rhiem, U. Bick, Breast German Consortium for Hereditary, and Cancer Ovarian. 2014. 'Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence--an observational study with up to 33-year follow-up', *Deutsches Ärzteblatt international*, 111: 3-9.
- Schmitz, N., B. Pfistner, M. Sextro, M. Sieber, A. M. Carella, M. Haenel, F. Boissevain, R. Zschaber, P. Muller, H. Kirchner, A. Lohri, S. Decker, B. Koch, D. Hasenclever, A. H. Goldstone, and V. Diehl. 2002. 'Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial', *Lancet*, 359: 2065-71.
- Schneider, U., M. Sumila, J. Robotka, D. Weber, and G. Gruber. 2014a. 'Radiation-induced second malignancies after involved-node radiotherapy with deep-inspiration breath-hold technique for early stage Hodgkin Lymphoma: a dosimetric study', *Radiation Oncology*, 9: 58.
- . 2014b. 'Radiation-induced second malignancies after involved-node radiotherapy with deep-inspiration breath-hold technique for early stage Hodgkin Lymphoma: a dosimetric study', *Radiat Oncol*, 9: 58.

- Schoenfeld, J. D., P. M. Mauch, P. Das, B. Silver, K. J. Marcus, M. A. Stevenson, and A. K. Ng. 2012. 'Lung malignancies after Hodgkin lymphoma: disease characteristics, detection methods and clinical outcome', *Annals of Oncology*, 23: 1813-8.
- Schonfeld, S. J., E. S. Gilbert, G. M. Dores, C. F. Lynch, D. C. Hodgson, P. Hall, H. Storm, A. Andersen, E. Pukkala, E. Holowaty, M. Kaijser, M. Andersson, H. Joensuu, S. D. Fossa, J. M. Allan, and L. B. Travis. 2006. 'Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: a population-based study of 35,511 patients', *J Natl Cancer Inst*, 98: 215-8.
- Schot, B. W., J. M. Zijlstra, W. J. Sluiter, G. W. van Imhoff, J. Pruijm, W. Vaalburg, and E. Vellenga. 2007. 'Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma', *Blood*, 109: 486-91.
- Schulz, H., U. Rehwald, F. Morschhauser, T. Elter, C. Driessen, T. Rudiger, P. Borchmann, R. Schnell, V. Diehl, A. Engert, and M. Reiser. 2008. 'Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG)', *Blood*, 111: 109-11.
- Seshadri, T., D. Gook, S. Lade, A. Spencer, A. Grigg, K. Tiedemann, J. McKendrick, P. Mitchell, C. Stern, and J. F. Seymour. 2006. 'Lack of evidence of disease contamination in ovarian tissue harvested for cryopreservation from patients with Hodgkin lymphoma and analysis of factors predictive of oocyte yield', *Br J Cancer*, 94: 1007-10.
- Shaw, J. M., J. Bowles, P. Koopman, E. C. Wood, and A. O. Trounson. 1996. 'Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients', *Human Reproduction*, 11: 1668-73.
- Sher, D. J., P. M. Mauch, A. Van Den Abbeele, A. S. LaCasce, J. Czermanski, and A. K. Ng. 2009. 'Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy', *Ann Oncol*, 20: 1848-53.
- Sibon, D., F. Morschhauser, M. Resche-Rigon, D. Ghez, J. Dupuis, A. Marçais, B. Deau-Fischer, R. Bouabdallah, C. Sebban, G. Salles, and P. Brice. 2016. 'Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group', *Haematologica*, 101: 474-81.
- Sickinger, M. T., B. von Tresckow, C. Kobe, A. Engert, P. Borchmann, and N. Skoetz. 2015a. 'Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma', *Cochrane Database Syst Rev*, 1: Cd010533.
- Sickinger, Marie-Therese, Bastian von Tresckow, Carsten Kobe, Andreas Engert, Peter Borchmann, and Nicole Skoetz. 2015b. 'Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Sieniawski, M., T. Reineke, A. Josting, L. Nogova, K. Behringer, T. Halbsguth, M. Fuchs, V. Diehl, and A. Engert. 2008. 'Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials', *Annals of Oncology*, 19: 1795-801.
- Silverberg, M. J., C. Chao, W. A. Leyden, L. Xu, M. A. Horberg, D. Klein, W. J. Towner, R. Dubrow, C. P. Quesenberry, Jr., R. S. Neugebauer, and D. I. Abrams. 2011. 'HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20: 2551-9.
- Silverberg, Michael J., Bryan Lau, Chad J. Achenbach, Yuezhou Jing, Keri N. Althoff, Gypsyamber D'Souza, Eric A. Engels, Nancy A. Hessel, John T. Brooks, Ann N. Burchell, M. John Gill, James J. Goedert, Robert Hogg, Michael A. Horberg, Gregory D. Kirk, Mari M. Kitahata, Philip T. Korthuis, William C. Mathews, Angel Mayor, Sharada P. Modur, Sonia Napravnik, Richard M. Novak, Pragna Patel, Anita R. Rachlis, Timothy R. Sterling, James H. Willig, Amy C. Justice, Richard D. Moore, Robert Dubrow, for the North American AIDS Cohort Collaboration on Research, and Design of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS. 2015. 'Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study', *Annals of internal medicine*, 163: 507-18.
- Siminoff, L. A., J. H. Fetting, and M. D. Abeloff. 1989. 'Doctor-patient communication about breast cancer adjuvant therapy', *J Clin Oncol*, 7: 1192-200.
- Skoetz, N., S. Trelle, M. Rancea, H. Haverkamp, V. Diehl, A. Engert, and P. Borchmann. 2013. 'Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis', *Lancet Oncology*, 14: 943-52.
- Skoetz, N., A. Will, I. Monsef, C. Brillant, A. Engert, and B. von Tresckow. 2017. 'Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma', *Cochrane Database Syst Rev*, 5: Cd007941.
- Sleijfer, S. 2001. 'Bleomycin-induced pneumonitis', *Chest*, 120: 617-24.
- Smith, S. M., K. van Besien, J. Carreras, A. Bashey, M. S. Cairo, C. O. Freytes, R. P. Gale, G. A. Hale, B. Hayes-Lattin, L. A. Holmberg, A. Keating, R. T. Maziarz, P. L. McCarthy, W. H. Navarro, S. Pavlovsky, H. C. Schouten, M. Seftel, P. H. Wiernik, J. M. Vose, H. M. Lazarus, and P. Hari. 2008.

- 'Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant', *Biol Blood Marrow Transplant*, 14: 904-12.
- Spaepen, K., S. Stroobants, P. Dupont, J. Thomas, P. Vandenberghe, J. Balzarini, C. De Wolf-Peeters, L. Mortelmans, and G. Verhoef. 2001. 'Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity?', *Br J Haematol*, 115: 272-8.
- Specht, L., R. G. Gray, M. J. Clarke, and R. Peto. 1998. 'Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group', *J Clin Oncol*, 16: 830-43.
- Specht, L., J. Yahalom, T. Illidge, A. K. Berthelsen, L. S. Constine, H. T. Eich, T. Girinsky, R. T. Hoppe, P. Mauch, N. G. Mikhaeel, A. Ng, and Ilrog. 2014. 'Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG)', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 89: 854-62.
- Spina, M., A. Carbone, A. Ghoghini, D. Serraino, M. Berretta, and U. Tirelli. 2011. 'Hodgkin's Disease in Patients with HIV Infection', *Adv Hematol*, 2011.
- Spina, M., G. Rossi, A. Antinon, B. Allione, E. Chimienti, R. Talamini, and U. Tirelli. 2008. 'VEBEP regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients (pts) with HD and HIV infection (HD-HIV)', *Annals of Oncology*, 19.
- Stewart, A. K., J. M. Brandwein, S. B. Sutcliffe, J. G. Scott, and A. Keating. 1991. 'Mini-beam as Salvage Chemotherapy for Refractory Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma', *Leuk Lymphoma*, 5: 111-5.
- Stovall, M., C. R. Blackwell, J. Cundiff, D. H. Novack, J. R. Palta, L. K. Wagner, E. W. Webster, and R. J. Shalek. 1995. 'Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36', *Medical physics*, 22: 63-82.
- Sucak, G. T., Z. N. Ozkurt, E. Suyani, D. G. Yasar, O. U. Akdemir, Z. Aki, Z. A. Yegin, M. Yagci, and O. L. Kapucu. 2011. 'Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival', *Ann Hematol*, 90: 1329-36.
- Sud, A., H. Thomsen, K. Sundquist, R. S. Houlston, and K. Hemminki. 2017. 'Risk of Second Cancer in Hodgkin Lymphoma Survivors and Influence of Family History', *Journal of Clinical Oncology*, 35: 1584-90.
- Sun, H. L., E. G. Atenafu, R. Tsang, V. Kukreti, T. K. Marras, M. Crump, and J. Kuruvilla. 2017. 'Bleomycin pulmonary toxicity does not adversely affect the outcome of patients with Hodgkin lymphoma', *Leuk Lymphoma*, 58: 2607-14.
- Sureda, A., C. Canals, R. Arranz, D. Caballero, J. M. Ribera, M. Brune, J. Passweg, R. Martino, D. Valcarcel, J. Besalduch, R. Duarte, A. Leon, M. J. Pascual, A. Garcia-Noblejas, L. Lopez Corral, B. Xicoy, J. Sierra, and N. Schmitz. 2012. '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*, 97: 310-7.
- Sureda, A., S. Robinson, C. Canals, A. M. Carella, M. A. Boogaerts, D. Caballero, A. E. Hunter, L. Kanz, S. Slavin, J. J. Cornelissen, M. Gramatzki, D. Niederwieser, N. H. Russell, and N. Schmitz. 2008. 'Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation', *J Clin Oncol*, 26: 455-62.
- Sverrisdottir, A., M. Nystedt, H. Johansson, and T. Fornander. 2009. 'Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial', *Breast Cancer Res Treat*, 117: 561-7.
- Swerdlow, A. J., J. A. Barber, G. V. Hudson, D. Cunningham, R. K. Gupta, B. W. Hancock, A. Horwich, T. A. Lister, and D. C. Linch. 2000. 'Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment', *J Clin Oncol*, 18: 498-509.
- Swerdlow, A. J., R. Cooke, A. Bates, D. Cunningham, S. J. Falk, D. Gilson, B. W. Hancock, S. J. Harris, A. Horwich, P. J. Hoskin, D. C. Linch, T. A. Lister, H. H. Lucraft, J. A. Radford, A. M. Stevens, I. Syndikus, and M. V. Williams. 2012. 'Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study', *Journal of Clinical Oncology*, 30: 2745-52.
- Swerdlow, A. J., C. D. Higgins, P. Smith, D. Cunningham, B. W. Hancock, A. Horwich, P. J. Hoskin, A. Lister, J. A. Radford, A. Z. Rohatiner, and D. C. Linch. 2007. 'Myocardial infarction mortality risk

- after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study', *J Natl Cancer Inst*, 99: 206-14.
- Thomas, J., C. Ferme, E. M. Noordijk, F. Morschhauser, T. Girinsky, I. Gaillard, P. J. Lugtenburg, M. Andre, M. L. M. Lybeert, A. Stamatoullas, M. Beijert, P. Helias, H. Eghbali, J. Gabarre, R. W. M. van der Maazen, J. Jaubert, K. Bouabdallah, O. Boulat, J. M. Roesink, B. Christian, F. Ong, D. Bordessoule, G. Tertian, H. Gonzalez, A. Vranovsky, P. Quittet, U. Tirelli, D. de Jong, J. Audouin, B. M. P. Aleman, and M. Henry-Amar. 2018. 'Comparison of 36 Gy, 20 Gy, or No Radiation Therapy After 6 Cycles of EBVP Chemotherapy and Complete Remission in Early-Stage Hodgkin Lymphoma Without Risk Factors: Results of the EORTC-GELA H9-F Intergroup Randomized Trial', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 100: 1133-45.
- Toltz, A., N. Shin, E. Mitrou, C. Laude, C. R. Freeman, J. Seuntjens, W. Parker, and D. Roberge. 2015. 'Late radiation toxicity in Hodgkin lymphoma patients: proton therapy's potential', *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 16: 5386.
- Tonia, Thomy, Annette Mettler, Nadège Robert, Guido Schwarzer, Jerome Seidenfeld, Olaf Weingart, Chris Hyde, Andreas Engert, and Julia Bohlius. 2012. "Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd.
- Torrey, M. J., J. C. Poen, and R. T. Hoppe. 1997. 'Detection of relapse in early-stage Hodgkin's disease: role of routine follow-up studies', *J Clin Oncol*, 15: 1123-30.
- Travis, L. B., M. Gospodarowicz, R. E. Curtis, E. A. Clarke, M. Andersson, B. Glimelius, T. Joensuu, C. F. Lynch, F. E. van Leeuwen, E. Holowaty, H. Storm, I. Glimelius, E. Pukkala, M. Stovall, J. F. Fraumeni, Jr., J. D. Boice, Jr., and E. Gilbert. 2002. 'Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease', *J Natl Cancer Inst*, 94: 182-92.
- Travis, Lois B., Mary Gospodarowicz, Rochelle E. Curtis, E. Aileen Clarke, Michael Andersson, Bengt Glimelius, Timo Joensuu, Charles F. Lynch, Flora E. van Leeuwen, Eric Holowaty, Hans Storm, Ingrid Glimelius, Eero Pukkala, Marilyn Stovall, Joseph F. Fraumeni, Jr., John D. Boice, Jr., and Ethel Gilbert. 2002. 'Lung Cancer Following Chemotherapy and Radiotherapy for Hodgkin's Disease', *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 94: 182-92.
- Tucker, M. A., C. N. Coleman, R. S. Cox, A. Varghese, and S. A. Rosenberg. 1988. 'Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease', *N Engl J Med*, 318: 76-81.
- Turner, J., S. Zapart, K. Pedersen, N. Rankin, K. Luxford, and J. Fletcher. 2005. 'Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer', *Psychooncology*, 14: 159-73.
- van de Wetering, M. D., M. A. de Witte, L. C. Kremer, M. Offringa, R. J. Scholten, and H. N. Caron. 2005. 'Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: a systematic review of randomised controlled trials', *Eur J Cancer*, 41: 1372-82.
- van der Kaaij, M. A., N. Heutte, P. Meijnders, E. Abeilard-Lemoisson, M. Spina, E. C. Moser, A. Allgeier, B. Meulemans, A. H. Simons, P. J. Lugtenburg, B. M. Aleman, E. M. Noordijk, C. Ferme, J. Thomas, A. Stamatoullas, C. Fruchart, P. Brice, I. Gaillard, S. Bologna, F. Ong, H. Eghbali, J. K. Doorduijn, F. Morschhauser, C. Sebban, J. M. Roesink, M. Bouteloup, A. Van Hoof, J. M. Raemaekers, M. Henry-Amar, and H. C. Kluin-Nelemans. 2012. 'Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study', *Journal of Clinical Oncology*, 30: 291-9.
- van der Kaaij, M. A., J. van Echten-Arends, N. Heutte, P. Meijnders, E. Abeilard-Lemoisson, M. Spina, E. C. Moser, A. Allgeier, B. Meulemans, P. J. Lugtenburg, B. M. Aleman, E. M. Noordijk, C. Ferme, J. Thomas, A. Stamatoullas, C. Fruchart, H. Eghbali, P. Brice, W. G. Smit, C. Sebban, J. K. Doorduijn, J. M. Roesink, I. Gaillard, B. Coiffier, M. L. Lybeert, O. Casasnovas, M. Andre, J. M. Raemaekers, M. Henry-Amar, J. C. Kluin-Nelemans, Research European Organisation for, Group Treatment of Cancer Lymphoma, and l'Adulte the Groupe d'Etude des Lymphomes de. 2014. 'Cryopreservation, semen use and the likelihood of fatherhood in male Hodgkin lymphoma survivors: an EORTC-GELA Lymphoma Group cohort study', *Human Reproduction*, 29: 525-33.
- van Leeuwen, F. E., W. J. Klokman, A. Hagenbeek, R. Noyon, A. W. van den Belt-Dusebout, E. H. van Kerkhoff, P. van Heerde, and R. Somers. 1994. 'Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study', *J Clin Oncol*, 12: 312-25.
- van Leeuwen, F. E., W. J. Klokman, M. Stovall, E. C. Dahler, M. B. van't Veer, E. M. Noordijk, M. A. Crommelin, B. M. Aleman, A. Broeks, M. Gospodarowicz, L. B. Travis, and N. S. Russell. 2003. 'Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease', *J Natl Cancer Inst*, 95: 971-80.
- van Leeuwen, F. E., W. J. Klokman, M. B. Veer, A. Hagenbeek, A. D. Krol, U. A. Vetter, M. Schaapveld, P. van Heerde, J. M. Burgers, R. Somers, and B. M. Aleman. 2000. 'Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood', *J Clin Oncol*, 18: 487-97.

- van Leeuwen, F. E., and A. K. Ng. 2016. 'Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment', *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016: 323-30.
- van Nimwegen, F. A., G. Ntentas, S. C. Darby, M. Schaapveld, M. Hauptmann, P. J. Lugtenburg, C. P. M. Janus, L. Daniels, F. E. van Leeuwen, D. J. Cutter, and B. M. P. Aleman. 2017. 'Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines', *Blood*, 129: 2257-65.
- Vanstraelen, G., P. Frere, M. C. Ngirabacu, E. Willems, G. Fillet, and Y. Beguin. 2006. 'Pegfilgrastim compared with Filgrastim after autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation', *Exp Hematol*, 34: 382-8.
- Veit-Rubin, N., E. Rapiti, M. Usel, S. Benhamou, V. Vinh-Hung, G. Vlastos, and C. Bouchardy. 2012. 'Risk, characteristics, and prognosis of breast cancer after Hodgkin's lymphoma', *Oncologist*, 17: 783-91.
- Verbeek, J., E. Spelten, M. Kammeijer, and M. Sprangers. 2003. 'Return to work of cancer survivors: a prospective cohort study into the quality of rehabilitation by occupational physicians', *Occupational and environmental medicine*, 60: 352-57.
- Vijayakumar, S., and L. C. Myriantopoulos. 1992. 'An updated dose-response analysis in Hodgkin's disease', *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 24: 1-13.
- Villani, F., G. Viola, C. Vismara, A. Laffranchi, A. Di Russo, S. Viviani, and V. Bonfante. 2002. 'Lung function and serum concentrations of different cytokines in patients submitted to radiotherapy and intermediate/high dose chemotherapy for Hodgkin's disease', *Anticancer research*, 22: 2403-8.
- Viviani, S., G. Ragni, A. Santoro, L. Perotti, E. Caccamo, E. Negretti, P. Valagussa, and G. Bonadonna. 1991. 'Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment', *Eur J Cancer*, 27: 1389-92.
- Viviani, Simonetta, Pier Luigi Zinzani, Alessandro Rambaldi, Ercole Brusamolino, Alessandro Levis, Valeria Bonfante, Umberto Vitolo, Alessandro Pulsoni, Anna Marina Liberati, Giorgina Specchia, Pinuccia Valagussa, Andrea Rossi, Francesco Zaja, Enrico M. Pogliani, Patrizia Pregno, Manuel Gotti, Andrea Gallamini, Delia Rota Scalabrini, Gianni Bonadonna, and Alessandro M. Gianni. 2011. 'ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned', *New England Journal of Medicine*, 365: 203-12.
- Voltin, C. A., H. Goergen, C. Baues, M. Fuchs, J. Mettler, S. Kreissl, J. Oertl, B. Klaeser, A. Moccia, A. Drzezga, A. Engert, P. Borchmann, M. Dietlein, and C. Kobe. 2018. 'Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18', *Annals of Oncology*, 29: 1926-31.
- von Tresckow, B., S. Kreissl, H. Goergen, P. J. Brockelmann, T. Pabst, M. Fridrik, M. Rummel, W. Jung, J. Thiemer, S. Sasse, C. Burkle, C. Baues, V. Diehl, A. Engert, and P. Borchmann. 2018. 'Intensive treatment strategies in advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trials', *The Lancet Haematology*, 5: e462-e73.
- von Tresckow, B., A. Plutschow, M. Fuchs, B. Klimm, J. Markova, A. Lohri, Z. Kral, M. S. Topp, J. Meissner, J. M. Zijlstra, M. Soekler, H. Stein, H. T. Eich, R. P. Mueller, V. Diehl, P. Borchmann, and A. Engert. 2012a. 'Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial', *Journal of Clinical Oncology*, 30: 907-13.
- . 2012b. 'Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial', *J Clin Oncol*, 30: 907-13.
- von Wolff, M., J. Donnez, O. Hovatta, V. Keros, T. Maltaris, M. Montag, B. Salle, M. Sonmezer, and C. Y. Andersen. 2009. 'Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy--a technique in its infancy but already successful in fertility preservation', *Eur J Cancer*, 45: 1547-53.
- Voong, K. R., K. McSpadden, C. C. Pinnix, F. Shihadeh, V. Reed, M. R. Salehpour, I. Arzu, H. Wang, D. Hodgson, J. Garcia, M. Aristophanous, and B. S. Dabaja. 2014. 'Dosimetric advantages of a "butterfly" technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma', *Radiat Oncol*, 9: 94.
- Walewski, J., A. Hellmann, N. Siritanaratkul, G. H. Ozsan, M. Ozcan, S. Chuncharunee, A. S. Goh, W. Jurczak, J. Koren, E. Paszkiewicz-Kozik, B. Wang, S. Singh, D. Huebner, A. Engert, and B. von Tresckow. 2018. 'Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy', *Br J Haematol*, 183: 400-10.
- Warner, E., H. Messersmith, P. Causer, A. Eisen, R. Shumak, and D. Plewes. 2008. 'Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer', *Annals of internal medicine*, 148: 671-9.

- Weber, D. C., S. Johanson, N. Peguret, L. Cozzi, and D. R. Olsen. 2011. 'Predicted risk of radiation-induced cancers after involved field and involved node radiotherapy with or without intensity modulation for early-stage hodgkin lymphoma in female patients', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81: 490-7.
- Weihrauch, M. R., D. Re, K. Scheidhauer, S. Ansen, M. Dietlein, S. Bischoff, H. Bohlen, J. Wolf, H. Schicha, V. Diehl, and H. Tesch. 2001. 'Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease', *Blood*, 98: 2930-4.
- Weiler-Sagie, M., O. Kagna, E. J. Dann, A. Ben-Barak, and O. Israel. 2014. 'Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41: 1133-40.
- Wethal, T., M. B. Lund, T. Edvardsen, S. D. Fossa, A. H. Pripp, H. Holte, J. Kjekshus, and A. Fossa. 2009. 'Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study', *British journal of cancer*, 101: 575-81.
- Wilson, C., F. Gossiel, R. Leonard, R. A. Anderson, D. J. A. Adamson, G. Thomas, and R. E. Coleman. 2016. "Goserelin, as an ovarian protector during (neo)adjuvant breast cancer chemotherapy, prevents long term altered bone turnover." In *Journal of Bone Oncology*, 43-9.
- Wirth, A., N. G. Mikhaeel, B. M. Pauline Aleman, C. C. Pinnix, L. S. Constine, J. P. Wilmot, U. Ricardi, T. M. Illidge, H. T. Eich, B. S. Hoppe, B. Dabaja, A. K. Ng, Y. Kirova, A. K. Berthelsen, K. Dieckmann, J. Yahalom, and L. Specht. 2020. 'Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*.
- Wolden, S. L., S. L. Hancock, R. W. Carlson, D. R. Goffinet, S. S. Jeffrey, and R. T. Hoppe. 2000. 'Management of breast cancer after Hodgkin's disease', *J Clin Oncol*, 18: 765-72.
- Wongso, D., M. Fuchs, A. Plutschow, B. Klimm, S. Sasse, B. Hertenstein, G. Maschmeyer, T. Vieler, U. Duhrsen, W. Lindemann, W. Aulitzky, V. Diehl, P. Borchmann, and A. Engert. 2013a. 'Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group', *Journal of Clinical Oncology*, 31: 2819-24.
- . 2013b. 'Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group', *J Clin Oncol*, 31: 2819-24.
- Xicoy, B., J. M. Ribera, P. Miralles, J. Berenguer, R. Rubio, B. Mahillo, M. E. Valencia, E. Abella, A. Lopez-Guillermo, A. Sureda, M. Morgades, J. T. Navarro, and H. Esteban. 2007. 'Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma', *Haematologica*, 92: 191-8.
- Youn, P., H. Li, M. T. Milano, M. Stovall, L. S. Constine, and L. B. Travis. 2013. 'Long-term survival among Hodgkin's lymphoma patients with gastrointestinal cancer: a population-based study', *Annals of Oncology*, 24: 202-8.
- Younes, A., N. L. Bartlett, J. P. Leonard, D. A. Kennedy, C. M. Lynch, E. L. Sievers, and A. Forero-Torres. 2010. 'Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas', *N Engl J Med*, 363: 1812-21.
- Younes, A., J. M. Connors, S. I. Park, M. Fanale, M. M. O'Meara, N. N. Hunder, D. Huebner, and S. M. Ansell. 2013. 'Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study', *Lancet Oncol*, 14: 1348-56.
- Younes, A., A. K. Gopal, S. E. Smith, S. M. Ansell, J. D. Rosenblatt, K. J. Savage, R. Ramchandren, N. L. Bartlett, B. D. Cheson, S. de Vos, A. Forero-Torres, C. H. Moskowitz, J. M. Connors, A. Engert, E. K. Larsen, D. A. Kennedy, E. L. Sievers, and R. Chen. 2012a. 'Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma', *Journal of Clinical Oncology*, 30: 2183-9.
- . 2012b. 'Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma', *J Clin Oncol*, 30: 2183-9.
- Younes, A., Nancy L. Bartlett, John P. Leonard, Dana A. Kennedy, Carmel M. Lynch, Eric L. Sievers, and Andres Forero-Torres. 2010. 'Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas', *New England Journal of Medicine*, 363: 1812-21.
- Younes, A., Armando Santoro, Margaret Shipp, Pier Luigi Zinzani, John M. Timmerman, Stephen Ansell, Philippe Armand, Michelle Fanale, Voravit Ratanatharathorn, John Kuruvilla, Jonathon B. Cohen, Graham Collins, Kerry J. Savage, Marek Trneny, Kazunobu Kato, Benedetto Farsaci, Susan M. Parker, Scott Rodig, Margaretha G. M. Roemer, Azra H. Ligon, and Andreas Engert. 2016. 'Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial', *The Lancet Oncology*.

- Zeng, C., J. P. Plastaras, P. James, Z. A. Tochner, C. E. Hill-Kayser, S. M. Hahn, and S. Both. 2016. 'Proton pencil beam scanning for mediastinal lymphoma: treatment planning and robustness assessment', *Acta Oncologica*, 55: 1132-38.
- Zinzani, P. L., C. Pellegrini, M. Cantonetti, A. Re, A. Pinto, V. Pavone, L. Rigacci, M. Celli, A. Broccoli, L. Argnani, and A. Pulsoni. 2015. 'Brentuximab Vedotin in Transplant-Naive Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: Experience in 30 Patients', *Oncologist*, 20: 1413-6.
- Zinzani, P. L., V. Stefoni, M. Tani, S. Fanti, G. Musuraca, P. Castellucci, E. Marchi, M. Fina, V. Ambrosini, C. Pellegrini, L. Alinari, E. Derenzini, G. Montini, A. Broccoli, F. Bacci, S. Pileri, and M. Bacarani. 2009. 'Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma', *J Clin Oncol*, 27: 1781-7.
- Zinzani, P. L., M. Tani, R. Trisolini, S. Fanti, V. Stefoni, M. Alifano, P. Castellucci, G. Musuraca, G. Dalpiaz, L. Alinari, E. Marchi, M. Fina, C. Pellegrini, M. Farsad, A. Cancellieri, A. Busca, R. Canini, S. Pileri, M. Bacarani, and M. Boaron. 2007. 'Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma', *Haematologica*, 92: 771-7.