

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

Version 4.01 - November 2025

AWMF-Registernummer: 018-029OL

Bei der Konsultationsfassung handelt es sich **NICHT** um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach)Öffentlichkeit. Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z.B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich **NICHT** gestattet.

## Leitlinie (Langversion)

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zu dieser Leitlinie unter Verwendung des [Kommentierungsbogens](#) bis zum 11.01.2026 an:

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

Das ist neu!  
Das hat sich geändert!

## Wesentliche Neuerungen

### Version 4.01 (August 2025)

Es wurde eine Gesamtaktualisierung der Leitlinie vorgenommen. Hierbei wurden Empfehlungen auf Grundlage neuer Evidenz und klinischer Praxis überprüft und aktualisiert. Ebenfalls wurde in der gesamten Leitlinie eine genderneutrale Sprache eingeführt. Die aktualisierten Empfehlungen und Kapitel sind im Folgenden aufgelistet:

#### **Kapitel 3: "Diagnostik und Stadieneinteilung"**

- ehem. 3.16, 3.17, 3.18 - Psychoonkologie (Verweis auf die [S3-Leitlinie "Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient\\*innen"](#))

#### **Kapitel 5: "Therapie früher Stadien"**

- 5.13 - Anzahl der Zyklen

#### **Kapitel 7: "Therapie des fortgeschrittenen Stadiums"**

- 7.2, 7.3, 7.4 - Wahl der Therapie

#### **Kapitel 8: "Therapie von Subgruppen"**

- 8.4 - Wahl der Therapie älterer Patient\*innen im intermediären Stadium
- 8.5, 8.6 - Wahl der Therapie älter Patient\*innen im fortgeschrittenen Stadium
- 8.9 - Wahl der Therapie älterer Patient\*innen mit Rezidiv

#### **Kapitel 10: "Verhalten vor, während und nach der Erkrankung und Fertilitätsprotektion"**

- 10.3 - Infektionsprophylaxe
- 10.4 - Wachstumsfaktoren
- 10.8 - Vitamin D

# Inhalt

<b>Wesentliche Neuerungen .....</b>	<b>2</b>
<b>1     Informationen zu dieser Leitlinie .....</b>	<b>8</b>
1.1     Herausgeber .....	8
1.2     Federführende Fachgesellschaft(en) .....	8
1.3     Finanzierung der Leitlinie .....	8
1.4     Kontakt.....	8
1.5     Zitierweise .....	8
1.6     Besonderer Hinweis .....	9
1.7     Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....	9
1.8     Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .....	10
1.9     Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	10
1.9.1     Koordination.....	10
1.9.2     Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	11
1.9.3     Arbeitsgruppen.....	13
1.9.4     Patientenbeteiligung .....	14
1.9.5     Methodische Begleitung .....	15
1.10     Abkürzungsverzeichnis .....	15
<b>2     Einführung.....</b>	<b>24</b>
2.1     Geltungsbereich und Zweck.....	24
2.1.1     Zielsetzung und Fragestellung .....	24
2.1.2     Adressaten .....	24
2.1.3     Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	25
2.2     Grundlagen der Methodik.....	25
2.2.1     Schema der Evidenzgraduierung .....	25
2.2.2     Schema der Empfehlungsgraduierung .....	26
2.2.3     Statements .....	27
2.2.4     Expertenkonsens (EK) .....	27
2.2.5     Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	28
<b>3     Diagnostik und Stadieneinteilung .....</b>	<b>29</b>

3.1	Typische Symptome .....	29
3.2	Die histologische Diagnostik .....	30
3.3	Anforderungen an die Diagnostik .....	31
3.4	Stadieneinteilung .....	36
3.4.1	Stellenwert der PET/CT .....	38
3.5	Psychoonkologische Diagnostik .....	40
<b>4</b>	<b>Aufklärung des*der Patient*in und Therapieplanung.....</b>	<b>41</b>
4.1	Aufklärung und Diagnosemitteilung .....	41
4.2	Therapieplanung .....	41
<b>5</b>	<b>Therapie früher Stadien.....</b>	<b>43</b>
5.1	Kombinierte Chemo–Strahlentherapie .....	43
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 .....	52
<b>6</b>	<b>Therapie des intermediären Stadiums.....</b>	<b>58</b>
6.1	Zahl und Art der Chemotherapie Zyklen.....	58
6.2	Ergänzende Strahlentherapie .....	61
<b>7</b>	<b>Therapie des fortgeschrittenen Stadiums.....</b>	<b>66</b>
7.1	Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen .....	66
7.1.1	Vergleich mit ABVD–basierten Schemata .....	69
7.1.2	Rolle der PET/CTs zur weiteren Therapieentscheidung .....	70
7.1.3	Anzahl der Zyklen.....	71
7.2	PET/CT nach Chemotherapieabschluss .....	72
7.3	Rolle der Strahlentherapie .....	73
<b>8</b>	<b>Therapie von Subgruppen .....</b>	<b>76</b>
8.1	Therapieempfehlungen bei älteren Patient*innen .....	76

8.1.1	Erstlinientherapie älterer Patienten.....	77
8.1.2	Rezidivtherapie älterer Patient*innen.....	81
8.2	Geschlechtsspezifische Therapieempfehlungen.....	83
8.3	HIV-assoziiertes Hodgkin-Lymphom (HIV-HL).....	84
8.4	Therapieempfehlungen bei NLPHL.....	87
8.5	Therapie des Hodgkin Lymphoms bei schwangeren Patientinnen.....	91
<b>9</b>	<b>Rezidivtherapie .....</b>	<b>96</b>
9.1	Rolle der PET/CT im Rezidiv .....	96
9.1.1	PET/CT zur Diagnostik des Rezidivs .....	97
9.1.2	PET/CT vor Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation.....	99
9.1.3	PET/CT nach Hochdosischemotherapie und autologer Transplantation .....	101
9.1.4	PET/CT im Follow-up.....	102
9.2	Therapie des Rezidivs.....	102
9.2.1	Transplantation .....	102
9.2.2	Alternativtherapie zur Transplantation .....	115
9.2.3	Rezidiv nach Transplantation .....	120
<b>10</b>	<b>Verhalten vor, während und nach der Erkrankung und Fertilitätsprotektion .....</b>	<b>125</b>
10.1	Ernährung .....	125
10.2	Alternative Heilmethoden .....	125
10.3	Sport.....	126
10.4	Supportivtherapie .....	127
10.4.1	Infektionsprophylaxe .....	127
10.4.2	Wachstumsfaktoren .....	128
10.4.3	Antiemese .....	129
10.4.4	Blutprodukte.....	130
10.4.5	Polyneuropathie.....	130
10.4.6	Mukositis.....	131
10.4.7	Vitamin D .....	131
10.5	Verhütungsmaßnahmen während/nach der Therapie .....	132
10.6	Fertilitätsprotektive Maßnahmen.....	132
10.7	Arzt-Pflege-Patienten-Kommunikation.....	138

10.8	Verhaltensempfehlungen.....	139
10.9	Anschlussrehabilitation .....	140
<b>11</b>	<b>Nachsorge .....</b>	<b>143</b>
11.1	Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung .....	143
11.2	Früherkennung für Sekundärneoplasien.....	148
11.3	Früherkennung für Organtoxizitäten.....	154
11.3.1	Kardiotoxizitäten .....	154
11.3.2	Schilddrüse.....	159
11.3.3	Pulmonale Toxizität .....	160
11.3.4	Gonodale Toxizität .....	162
11.3.5	Fatigue .....	164
<b>12</b>	<b>Forschungsfragen .....</b>	<b>166</b>
12.1	Individualisierte Therapie zur Nutzen–Risiko Optimierung .....	166
12.2	Stellenwert der ctDNA zur Therapiesteuerung .....	167
12.3	Patient*innen–Partizipation – Partizipative Gesundheitsforschung.....	168
12.4	Evidenz aus der Regelversorgung .....	169
12.5	Therapieoptimierung bei älteren Hodgkin Lymphom Patient*innen.....	169
12.6	Erstlinientherapie HIV–positiver Patient*innen.....	170
12.7	Reinduktions–Therapie in der Zweitlinientherapie .....	170
12.8	Hochdosischemotherapie in der Zweitlinientherapie.....	171
12.9	Versagen einer anti–PD1 Therapie bei rezidierten Patient*innen .....	172
12.10	Bedeutung der allogenen Stammzelltransplantation .....	172
12.11	Das nodulär Lymphozyten–prädominante Hodgkin Lymphom (NLPHL).....	173
12.12	Ursachenforschung .....	173
12.13	Übergang Kinderonkologie/Erwachsenenonkologie.....	174
<b>13</b>	<b>Qualitätsindikatoren .....</b>	<b>175</b>
<b>14</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>179</b>

15	Abbildungsverzeichnis .....	180
16	Literaturverzeichnis .....	181

Konsultationsfassung

# 1 Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1 Herausgeber

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

## 1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)

DGHO

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)



## 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](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 4.01, 2025, AWMF-Registernummer: 018-029OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/>; Zugriff am [tt.mm.jjjj]



## 1.6 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.

## 1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung 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.

## 1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Außerdem gibt es eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie) der vorherigen Version der Leitlinie (3.0). Eine Aktualisierung der Patientenleitlinie ist nach Abschluss der Aktualisierung dieser S3-Leitlinie vorgesehen. Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

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

## 1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 1.9.1 Koordination

- Prof. Dr. Nicole Skoetz, Institut für Öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln (ehemals Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin)
- Prof. Dr. Peter Borchmann, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin
- Annika Oeser, Institut für Öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln (ehemals Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin)
- Moritz Ernst, Institut für Öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln (ehemals Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin)
- Merit Feldmann, Institut für Öffentliches Gesundheitswesen, Universität zu Köln (ehemals Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin)

## 1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In der folgenden Tabelle 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 (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Dr. Julia Meißner Prof. Dr. Ralph Naumann
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	Dr. Birgit Leibbrand
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	Dr. Christian Keinki Prof. Dr. Oliver Micke
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Dr. Michael Oertel Prof. Dr. Heinz Schmidberger
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Dr. Julia Meißner Dr. Jörn Rüssel
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	PD Dr. Andreas Dinkel Prof. Dr. Hans-Henning Flechtner PD Dr. Jens Ulrich Rüffer
Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP)	Prof. Dr. Falko Fend Prof. Dr. Andreas Rosenwald
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie	Prof. Dr. Dr. Nicolaus Kröger Prof. Dr. Dr. Christoph Scheid
Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)	Prof. Dr. Frank-Michael Köhn Dr. Christian Leiber-Caspers
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich PD Dr. Corinna Trenker
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Kerstin Rhiem
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Dr. Karolin Behringer Prof. Dr. Peter Borchmann Dr. Dennis Eichenauer

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
	Prof. Dr. Nicole Skoetz Prof. Dr. Bastian von Tresckow
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Ralph Naumann
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)	Prof. Dr. Eva Hoster Prof. Dr. Ulrich Mansmann
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Markus Essler Prof. Dr. Matthias Miederer
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Falko Fend Prof. Dr. Andreas Rosenwald
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	PD Dr. Christian Baues Prof. Dr. Hans-Theodor Eich
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)	Prof. Dr. Frank-Michael Köhn Prof. Dr. Andreas Schüring
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Christian Görg PD Dr. Corinna Trenker
Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe (DLH)	Rainer Göbel Dr. Ulrike Holtkamp Jan Lüneberg
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	PD Dr. Jörg Stattaus
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Dr. Sven Borchmann PD Dr. Paul Bröckelmann Prof. Dr. Andreas Buck PD Dr. Boris Böll Carla Damaschin Prof. Dr. Markus Dietlein Dr. Justin Ferdinandus Prof. Dr. Michael Fuchs Dr. Sarah Gillessen Dr. Teresa Halbsgut Prof. Dr. Marcus Hentrich Prof. Dr. Jens Huober Anne Sophie Jacob Dr. Patrick Jahn PD Dr. Beate Klimm Prof. Dr. Carsten Kobe

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
	Nina Kreuzberger Jesko Momontow Dr. Horst Müller Renate Pfeifer Dr. Johannes Rosenbrock
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankn- pflege in der DKG (KOK)	Kerstin Paradies

Außerdem wurde die folgende Fachgesellschaft für den Leitlinienprozess angeschrieben, diese hat jedoch nicht auf die Anfragen reagiert:

- Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO)
- Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)

Der folgende Berufsverband hat angeboten, sich als Experten mit beratender Funktion an der Leitlinie zu beteiligen:

- Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.v. (BVDST), PD Dr. med. Jan Kriz

Außerdem war Frau Anja Knödler beratend für die Medizinischen Dienste (MD) beteiligt.

### 1.9.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 2: Arbeitsgruppe

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Arbeitsgruppe 1: Diagnostik und Stadieneinteilung	<b>PD Dr. Christian Baues, Prof. Dr. Andreas Buck, Prof. Dr. Ralph Naumann</b> Carla Damaschin, Prof. Dr. Markus Dietlein, PD Dr. Beate Klimm, Prof. Dr. Carsten Kobe, Dr. Johannes Rosenbrock, Prof. Dr. Andreas Rosenwald, PD Dr. Jörg Statta
Arbeitsgruppe 2: Aufklärung des Patienten und Therapieplanung	<b>Prof. Dr. Nicole Skoetz</b> Prof. Dr. Michael Fuchs, Nina Kreuzberger
Arbeitsgruppe 3: Therapie des frühen Stadiums	<b>Dr. Dennis Eichenauer</b> PD Dr. Christian Baues, PD Dr. Boris Böll, Prof. Dr. Hans-Theodor Eich, Anne Sophie Jacob

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Arbeitsgruppe 4: Therapie des intermediären Stadiums	<b>PD Dr. Paul Bröckelmann</b> Prof. Dr. Hans-Theodor Eich, Prof. Dr. Heinz Schmidberger
Arbeitsgruppe 5: Therapie des fortgeschrittenen Stadiums	<b>Prof. Dr. Peter Borchmann, Dr. Julia Meißner</b> Dr. Justin Ferdinandus, Prof. Dr. Ralph Naumann, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Prof. Dr. Nicole Skoetz
Arbeitsgruppe 6: Therapie von Subgruppen	<b>PD Dr. Paul Bröckelmann, Dr. Dennis Eichenauer</b> PD Dr. Boris Böll, Prof. Dr. Marcus Hentrich, Prof. Dr. Jens Huober, Prof. Dr. Ralph Naumann, Prof. Dr. Kerstin Rhiem, Prof. Dr. Heinz Schmidberger
Arbeitsgruppe 7: Rezidivtherapie	<b>Dr. Julia Meißner, Prof. Dr. Bastian von Tresckow</b> PD Dr. Christian Baues, Prof. Dr. Michael Fuchs, Dr. Sarah Gillesen, Dr. Horst Müller
Arbeitsgruppe 8: Verhalten während/nach der Erkrankung	<b>Dr. Karolin Behringer</b> Dr. Sven Borchmann, Dr. Ulrike Holtkamp, Dr. Patrick Jahn, Dr. Birgit Leibbrand, PD Dr. Jens Ulrich Rüffer, Dr. Jörn Rüssel
Arbeitsgruppe 9: Nachsorge	<b>Prof. Dr. Michael Fuchs, Jesko Momontow</b> Dr. Karolin Behringer, Dr. Teresa Halbsgut, Prof. Dr. Jens Huober, Prof. Dr. Kerstin Rhiem, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, PD Dr. Jörg Stattaus
Arbeitsgruppe 10: Forschungsfragen	<b>PD Dr. Paul Bröckelmann, Annika Oeser</b> Dr. Karolin Behringer, Prof. Dr. Peter Borchmann, Dr. Sven Borchmann, Dr. Dennis Eichenauer, Prof. Dr. Michael Fuchs, Dr. Ulrike Holtkamp, Anne Sophie Jacob, Renate Pfeifer, Prof. Dr. Bastian von Tresckow
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

## 1.9.4

### Patientenbeteiligung

Wie bereits bei der Leitlinienerstellung und den ersten Aktualisierungen wurden auch bei dieser Aktualisierung durch Frau Dr. Ulrike Holtkamp, Herr Rainer Göbel und Herr Jan Lüneberg Vertreter der Selbsthilfeorganisation Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (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.

Frau Renate Pfeifer (Patientenvertretung in verschiedenen Gremien) war auch in dieser Aktualisierung Mitglied der Steuergruppe.

### 1.9.5 Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgt durch:

- Institut für Öffentliches Gesundheitswesen:
  - Prof. Dr. Nicole Skoetz, Ina Monsef, Annika Oeser, Moritz Ernst
- Leitlinienprogramm Onkologie:
  - Dr. med. Markus Follmann, MPH MSc, Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer; Office des Leitlinienprogramms Onkologie c/o Deutsche Krebsgesellschaft.
  - Dr. med. Monika Nothacker MPH, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement

## 1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
3DCRT	3D-konformale Bestrahlung
ABV	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin
ABVD	Adriamycin (=Doxorubicin), Bleomycin, Vinblastin und Dacazabin
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AER	Absolutes Exzess-Risiko
AG	Arbeitsgruppe
AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie in der DKG
AGORS	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin
AGSMO	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie
AHA	Abstand, Hygiene, Alltagsmaske
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG

Abkürzung	Erläuterung
AMH	Anti-Müller-Hormon
AML	akute myeloische Leukämie
AP	Alkalische Phosphatase
APPA	Anterior-Posterior/Posterior-Anterior
Ara-C	Cytarabin
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
ASH	Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AV	Adriamycin, Vinblastin
AVD	Adriamycin (=Doxorubicin), Vinblastin und Dacabazin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BÄK	Bundesärztekammer
BAM	Busulfan, Cytarabin, Melphalan
BDP	Berufsverband Deutscher Pathologen
BDS	onkologischer Basisdatensatz
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
BEAM	BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan
BNLI	British National Lymphoma Investigation
BRCA1/2	Breast Cancer Associated Gene 1/2
BrECADD	Brentuximab Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Adriamycin, Dacarbazin, Dexamethason
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit



Abkürzung	Erläuterung
BV	Brentuximab Vedotin
BVDST	Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.V.
cART	Antiretrovirale Kombinationstherapie
CBV	Cyclophosphamid, Carmustin, Etoposid
CCT	Controlled Clinical Trial
CeCT	Kontrasdtmittelverstärktes CT
ChIVPP	Chlorambucil, Prednison, Procarbazin, Vinblastin
cHL	klassisches Hodgkin Lymphom
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
CR	Vollremission
CRF	Cancer related Fatigue
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical target volume
DD	dose-densified
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGA	Deutsche Gesellschaft für Andrologie
DGE-BV	Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKL	Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Abkürzung	Erläuterung
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGRM	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin
DHAP	Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin-Arabinosid und Cisplatin
DI	dose-intensified
DIBH	Deep inspiration breath hold
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
DLH	Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
DS	Deauville-Score
e. V.	eingetragener Verein
eBEACOPP	BEACOPP eskaliert
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
EBVP	Epirubicin, Bleomycin, Vinblastin, Prednison
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EF	extended-field
EFS	Event-free survival
EK	Expertenkonsens (siehe Erläuterung Kapitel "Expertenkonsens" unter "Grundlagen der Methodik")
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Abkürzung	Erläuterung
EPO	Erythropoetin
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FACT-F	Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue Subscale
FDG	Fluorodesoxyglucose
FFTF	Freedom from treatment failure
FIL	Italian Foundation for Lymphoma Study
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	gute klinische Praxis
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GDP	Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GHSG	Deutsche Hodgkin Studiengruppe
GIN	Guidelines International Network
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GTV	makroskopisches Tumolvolumen (gross tumor volume)
GVD	Gemcitabin, Vinorelbin, liposomalem Doxorubicin

Abkürzung	Erläuterung
GVHD	Graft-versus-Host-Erkrankung / graft-versus-host-disease
Gy	Gray
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDCT	Hochdosis-Chemotherapie (high-dose chemotherapy)
HIV	Human Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin Lymphom
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	Hazard Ratio
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
ICI	immune checkpoint inhibitor
ICSI	Intrazytoplasmatische Sperma Injektion
IE	Internationale Einheit
IF(ield)	involved-field
IGEV	Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin
ILROG	International Lymphoma Radiation Oncology Group
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie (engl.: intensity-modulated radiation therapy)
IN	Involved node
IS	involved-site
ITT	Intention To Treat
KGW	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, AG in der DKG

Abkürzung	Erläuterung
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LA	Leitlinienadaption
LDH	Laktatdehydrogenase
LH	luteinisierendes Hormon
LK	Lymphknoten
LPHD	lymphozyten-prädominantes Hodgkin Lymphom
LYSA	The Lymphoma Study Association
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MD	Medizinischer Dienst
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory-20, Fragebogen
MMAE	Monomethylauristatin E
MOPP	Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Prednison
MRD	Minimal residual disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NCIC	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group
NCRI	National Cancer Research Institute
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIH	National Institutes of Health
NLPHL	noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin Lymphom
NPV	negativer prädiktiver Wert / negative predictive Value
NS	nodulär-sklerosierender Typ
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OS	Gesamtüberleben / overall survival

Abkürzung	Erläuterung
PD1	programmed cell death protein 1
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival)
PNP	Polyneuropathie
POF	Premature Ovarian Failure
PR	Partial remission, partielle Remission
PRiO	Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie
PRO	Patient Reported Outcome
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft
PVAG	Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabine
EORTC QLQ-C30	Fragebogen der EORTC, der die Lebensqualität onkologischer Patienten beurteilt
QoL	Lebensqualität / Quality of Life
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin (auch bekannt als Oncovin) und Prednison
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie / Randomized Controlled Trial
RIC	Reduced-intensity conditioning
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie (engl.: radiotherapy)
SAE	Serious Adverse Event
SD	Stanle disease
SFGM	Société Francaise de Greffe de Moelle
SIR	Standardisierte Inzidenzrate
Beta-hCG	humanes Choriongonadotropin

Abkürzung	Erläuterung
SSW	Schwangerschaftswoche
STNI	subtotal nodal irradiation
TAM	Ganzkörperbestrahlung, Cytarabin, Melphalan
TARC	Thymus and Activation-Regulated Chemokine
TRM	Treatment-related mortality
TRMB	therapieassoziierten Morbidität
TSE	Testikuläre Spermienextraktion
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
TSVG	Terminservice- und Versorgungsgesetz
TTP	Time to progression
VEBEP	Vinblastin, Etoposide, Bleomycin, Epirubicin, Prednison
WHO	World Health Organization

## 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.

#### 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 Versorgungsverträgen
- Qualitätssicherungseinrichtungen



### 2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre geschätzt.

Die vollständige und inhaltliche Überarbeitung dieser vorliegenden Leitlinie wurde am 17. Juli 2025 abgeschlossen. Somit ist diese Leitlinie bis zum 17. Juli 2030, oder bis zur nächsten Aktualisierung, gültig.

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 ([\[Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, Leitlinien et al. 1. Auflage 2012\]](#)) frei verfügbar.

### 2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

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 (Annika Oeser, Merit Feldmann) in Evidenztabelle extrahiert, Unstimmigkeiten geklärt, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines dritten Experten (Moritz Ernst, Prof. Dr. Nicole Skoetz).

Die Resultate der Bewertung sind in Form von Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt und bieten die Diskussionsgrundlage zur internen Validität der Studienergebnisse im Hinblick auf die zu beantwortende Frage. 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.

#### Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-Schema (Guyatt et al. 2008) [TL1] [AO2]. 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 [11]

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign [11]
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [2]
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien [3]
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall [4]
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist [5]
- Ein Hinweis auf Publikationsbias [6]

Folgende Charakteristika führten zur Aufwertung der Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [2]

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

**Tabelle 4: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE**

Evidenzgrad	Beschreibung
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität der Evidenz nach GRADE = Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität nach GRADE = 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 nach GRADE = Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊖⊖⊖	Sehr geringe Qualität nach GRADE = Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

### 2.2.2 Schema der 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 die folgende Tabelle), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht dem AWMF-Regelwerk folgend eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautor\*innen im Rahmen

eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt (siehe [AWMF-Regelwerk Leitlinien](#)), die durch AWMF-zertifizierte Leitlinienberater\*innen moderiert wurden (Konsensuskonferenzen nach NIH-Typ). Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträger\*innen formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 5 den Empfehlungen und Statements zugeordnet. Weitere Informationen zur Festlegung des Empfehlungsgrades und zur formalen Konsensusverfahren finden Sie im aktuellen Leitlinienreport.

**Tabelle 5: verwendete Empfehlungsgrade**

Empfehlungsgrad	Beschreibung
0	Offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht

**Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke**

Konsensstärke	Beschreibung
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten

### 2.2.3 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.

### 2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens

ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexpert\*innen ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 4.

### 2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

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 Fachexpert\*innen für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

Interessenserklärungen aller an der Leitlinie Beteiligten (Koordinator\*innen, Mandatstragende, Steuergruppenmitglieder, Autor\*innen) wurden schriftlich mittels des Online AWMF-Portals abgefragt und sind im Leitlinienreport vollständig dargestellt. Die Erklärung, inwiefern durch die jeweiligen Interessenskonflikte die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Expert\*in in Frage gestellt wurde, erfolgte im Rahmen der AG COI (s. unten). Es wurden keine Expert\*innen aufgrund eines gravierenden Interessenskonflikts von der Erstellung der Leitlinie ausgeschlossen.

Für die Bewertung der Interessenskonflikte (COIs, conflicts of interest) wurde eine Arbeitsgruppe COI (AG COI) gebildet. Die AG COI bestand aus folgenden Mitgliedern der Leitliniengruppe: Annika Oeser, Nicole Skoetz, Peter Borchmann, Ulrike Holtkamp, Moritz Ernst, Monika Nothacker. Die Arbeitsgruppe besprach und legte die Kriterien für die Bewertung der Interessenskonflikte detailliert fest, basierend auf den AWMF-Bewertungskriterien. Die Interessenskonflikte der AG COI Mitglieder wurden gegenseitig bewertet.

Die Regelungen des Umgangs mit Interessenskonflikten wurden im Rahmen des Kick-Off-Meetings und der Konsensuskonferenzen kommuniziert.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur durch Methodiker\*innen des Institutes für Öffentliches Gesundheitswesen erfolgten, 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

Autor\*innen 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 2025
EK	Jede ungeklärte Lymphknotenschwellung, die länger als vier Wochen persistiert oder die eindeutige Progredienz zeigt, <b>soll</b> durch Biopsie und histologische Untersuchung abgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

3.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei typischen Symptomen mit oder ohne sichtbare Lymphknotenschwellung <b>soll</b> entsprechende bildgebende, serologische und histologische Diagnostik (siehe auch <a href="#">Kapitel 3.2</a> ) zur Abklärung veranlasst werden.	
	Starker Konsens	

#### Zu den Empfehlungen 3.1 und 3.2

Typische Symptome des klassischen Hodgkin Lymphoms sind [\[7\]](#), [\[8\]](#), [\[9\]](#), [\[10\]](#):

#### 1. Schmerzlose Lymphknotenschwellungen:

Das klassische 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 Patient\*innen 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 klassische Hodgkin Lymphom) kommen.

### 4. Andere Symptome:

Bei Patient\*innen mit ausgedehntem Lymphknotenbefall oder bei einer Organbeteiligung des klassischen 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 abdominalen 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. Lymphompa-kete 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 2025
<b>EK</b>	Die histologische Diagnose <b>soll</b> an der Biopsie eines ganzen Lymphknotens oder eines anderen primär befallenen Organs gestellt werden.	
	Starker Konsens	

3.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Die histologische Diagnose <b>soll nicht</b> alleinig durch eine Biopsie mittels Feinnadelaspiration (Zytologie) gestellt werden.	
	Starker Konsens	

3.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Bei der histologischen Diagnose eines klassischen Hodgkin Lymphoms <b>soll</b> eine Beurteilung durch einen Referenzpathologen angestrebt werden.	
	Starker Konsens	

**Zu Empfehlung 3.3., 3.4. und 3.5.**

**Die histologische Diagnostik [11]**

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 eine\*n Patholog\*in 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% der Fälle aus.

II. Das klassische Hodgkin Lymphom (cHL) (ca. 95% 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; [Kapitel 3.4](#)) 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	geprüft 2025
<b>EK</b>	Nach histologischer Diagnosesicherung <b>sollen</b> 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	geprüft 2025
<b>EK</b>	Die initialen Diagnostik-Untersuchungen <b>sollen</b> Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, bildgebende Verfahren (CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax, Sonografie und PET/CT (siehe <a href="#">Kapitel 3.4.1</a> )) umfassen.	
	Starker Konsens	

3.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei keinem Hinweis auf einen Knochenmarkbefall in der PET/CT, <b>soll</b> auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[12]</a> , <a href="#">[13]</a> , <a href="#">[14]</a> ⊕⊕⊕⊕: Sensitivity ⊕⊕⊕⊕: Specificity	
	Starker Konsens	

3.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Klinisch verdächtige extranodale Befälle oder Organbefälle <b>sollen</b> mit den adäquaten Methoden (z.B. Sonographie, CT, MRT oder Biopsie, Röntgen) abgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

3.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Sonographie und MRT <b>sollten</b> bei Bedarf ergänzend eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	



3.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Untersuchungen zur Toxizitätsbeurteilung (EKG, Echokardiogramm, Lungenfunktion, TSH, Gonadenfunktion) <b>sollen</b> vor Therapiebeginn durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

3.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Bei nicht abgeschlossener Familienplanung bzw. vorhandenem Kinderwunsch <b>soll</b> auf Möglichkeiten fertilitätserhaltender Maßnahmen hingewiesen werden (siehe <a href="#">Kapitel 10.6</a> ).	
	Starker Konsens	

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

##### Diagnose des klinischen Stadiums

[\[10\]](#), [\[15\]](#), [\[16\]](#), [\[17\]](#), [\[18\]](#), [\[7\]](#)

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 eindeutigen 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 7: 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:  $\beta$ -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 [Kapitel 3.4](#)), als auch als Baseline Untersuchung zur späteren Toxizitätsbeurteilung. Computertomographie (CT) (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomens: zervikale, axilläre, thorakale und abdominelle 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. [12] 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 [12]
- 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\*der Patient\*in 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](#))

3.4 Stadieneinteilung

3.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
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 Patient\*innen 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:

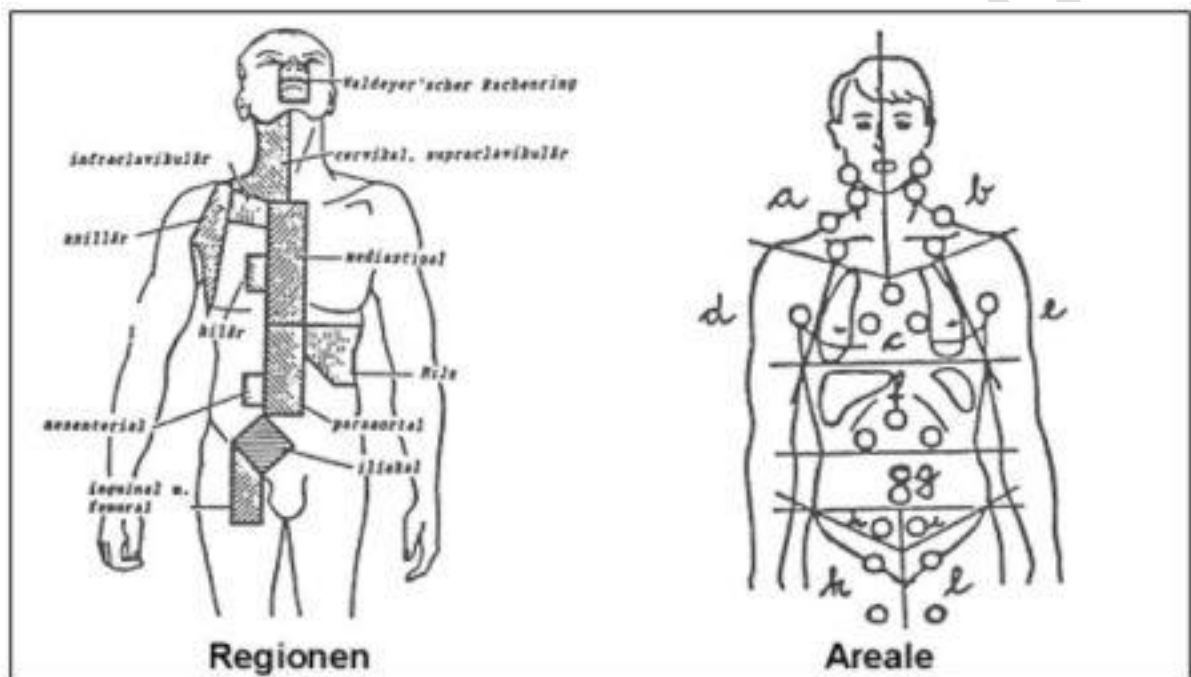
Tabelle 8: Ann-Arbor Klassifikation

Stadium	Definition
I	Befall einer Lymphknotenregion <b>oder</b> Ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells <b>oder</b> Lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extra-lymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem 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 [9]:

- 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 1: Schematische Darstellung der Lymphknoten Regionen und Areale**

*Einteilung der Risikogruppen:*

**Auf Basis der oben genannten Punkte werden Patient\*innen in Risikogruppen eingeteilt [19]**

**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.  $\geq 3$  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](#), [Kapitel 6](#), [Kapitel 7](#), [Kapitel 8](#), [Kapitel 9](#)).

## 3.4.1 Stellenwert der PET/CT

3.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die PET/CT <i>soll</i> im Rahmen des initialen Stagings zur Stadienbestimmung durchgeführt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[20]</a> , <a href="#">[21]</a> , <a href="#">[14]</a> ⊕⊕⊕⊖: Sensitivität ⊕⊕⊕⊖: Spezifizität	
	Starker Konsens	

3.15	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die initiale PET/CT <i>sollte</i> zur Bestrahlungsplanung verwendet werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[22]</a> , <a href="#">[23]</a> ⊕⊕⊖⊖: 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-Stagings deutlich [24]. 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 Bednarek et al., 2015 [20], übertrugen sich diese Aussagen in eine Veränderung der Stadienaufteilung. Es wurden 28% der Patient\*innen einem höheren Tumorstadium und 6% einem niedrigeren Tumorstadium zugeordnet. Es erfolgte somit eine Veränderung des Stadiums in Abhängigkeit der PET/CT in 34% der Patient\*innen. Der Hauptgrund für das Hoch-Staging lag im Wesentlichen an häufiger detektierten extranodalen Befällen (26 Patient\*innen). Insgesamt ergab sich aus der geänderten Stadien Zugehörigkeit in 21% der Patient\*innen eine Therapieanpassung mit meist gesteigerter Behandlungsintensität.

Die Implementierung der PET/CT ins Routine-Staging der Patient\*innen mit einem klassischen Hodgkin Lymphom führt auf diese Weise bei stadienbezogen gleichbleibenden Therapieintensitäten zu einer intensiveren Therapie einiger Patient\*innen. Unter Berücksichtigung einer relevanten Rate an Spättoxizitäten und Sekundärmalignomen setzt die reguläre Durchführung der PET/CT eine stadienbezogene 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 + HD17 + HD18; [25], [26], [27], [28]. Bei intermediären Stadien konnte in der HD17 Studie [28] der Nachweis erbracht werden, dass bei PET/CT negativem Befund im Abschluss-Staging nach Chemotherapie auf eine Nachbestrahlung verzichtet werden kann. Der Nachweis konnte außerdem in der HD15 Studie für fortgeschrittene Stadien erbracht werden [29]. Außerdem hat eine Anpassung und weitere Verkleinerung der Bestrahlungs-Zielvolumina von involved-field auf involved-site eine maßgebliche Reduktion des Bestrahlungsfeldes mit sich gebracht [23], [22].

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 [16], [30], [31]. 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 [16], [30], [31]. 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 Beckenkammbiopsie [13], [18], [32].

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 positiven Befall des Knochenmarks sehr gering ist (1.1%), kann auf eine Knochenmarksstanze im Routine Staging verzichtet werden [12].

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 [33]) 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

Siehe: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): [Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten](#),

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\*der Patient\*in und Therapieplanung

Autor\*innen der Hintergrundtexte: **Nicole Skoetz**, Michael Fuchs, Nina Kreuzberger, Michaela Rancea, Andreas Engert

### 4.1 Aufklärung und Diagnosemitteilung

Sobald die histopathologische Diagnose klassisches Hodgkin Lymphom gesichert ist, soll der\*die behandelnde Arzt\*Ärztin den\*die Patient\*in umfassend, verständlich und vollständig aufklären (siehe auch [Kapitel 10](#)). Dabei ist die individuelle körperliche, psychische und soziale Situation des\*der Patient\*in zu berücksichtigen und das patientenzentrierte Gespräch dem Informationsbedarf des\*der Patient\*in anzupassen. Der\*die Patient\*in soll die Möglichkeit haben, Fragen zu stellen, die ihm\*ihr von dem\*der behandelnden Arzt\*Ärztin verständlich und ausreichend zu beantworten sind. Außerdem soll er auf die Möglichkeit hingewiesen werden, eine Vertrauensperson (Angehörige\*r, Partner\*in) 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\*der Patient\*in 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 Patient\*innen nach Information und Mitbestimmung bei der Therapie ihrer Erkrankung kommt der Informationsvermittlung und Aufklärung des\*der Patient\*in eine wichtige Rolle zu. Damit der\*die Patient\*in an der Entscheidungsfindung teilhaben kann, soll er von dem\*der behandelnden Arzt\*Ärztin ausführlich und verständlich über die Art der Erkrankung, die durchzuführende Behandlung, Wirkungen und Nebenwirkungen, mögliche Spätfolgen und Risiken informiert werden. Auch soll der\*die Patient\*in 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 potenzielle Organtoxizitäten erkannt werden. Außerdem soll jede\*r Patient\*in 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 [Kapitel 10.6](#)).

Für weitere Empfehlungen und Hilfestellungen zur Aufklärung und Therapieplanung wird auf die [S3-Leitlinie zur Psychoonkologie](#) verwiesen.

### 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 Patient\*innen verglichen mit Patient\*innen, die nicht teilnahmen, nicht unterschied. Jedoch konnte nachgewiesen werden, dass die Teilnahme zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben führt [\[34\]](#). So zeigte auch eine niederländische Studie, dass es unter Einbezug der Patient\*innenmerkmale keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patient\*innen, die an klinischen

Studien teilnahmen und Patient\*innen, die nicht teilnahmen, gab. Die Autor\*innen argumentieren jedoch, dass die Zentralisierung der Expertise und die hohe Teilnahme von Patient\*innen mit klassischem Hodgkin Lymphom (27%) eine schnelle Übertragung der Studienergebnisse in die Praxis ermöglicht, und so die Ergebnisse innerhalb kurzer Zeit allen Patienten zugutekommen [35]. Daher sollte für jede\*n Patient\*in geprüft werden, ob die Teilnahme an einer klinischen Studie möglich ist. Für die adäquate Versorgung eines\*einer Patient\*in mit klassischem Hodgkin Lymphom ist die multidisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit verschiedener Akteur\*innen notwendig. So sind an der Diagnostik, Therapieplanung und Therapiedurchführung Hämato-Onkolog\*innen, Patholog\*innen, Psychoonkolog\*innen, Radiolog\*innen, Nuklearmediziner\*innen sowie Strahlentherapeut\*innen beteiligt. Bei der Nachsorge können zusätzlich die Hausärzt\*innen der Patient\*innen involviert werden und darüber hinaus weitere Fachärzt\*innen, 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

Autor\*innen der Hintergrundtexte: Dennis Eichenauer, Anne Sophie Jacob, Boris Böll, Christian Baues, Hans-Theodor Eich

### Allgemeine Kommentare

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Allen Patient*innen <b>soll</b> 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 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die kombinierte Chemo-Strahlentherapie <b>soll</b> als Primärtherapie bei Patient*innen mit einem klassischen Hodgkin Lymphom im frühen Stadium durchgeführt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[36]</a> , <a href="#">[37]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊖⊖: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

### 5.1.1 Rolle der Chemotherapie

5.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es <b>soll</b> keine alleinige Strahlentherapie durchgeführt werden (Ausnahmen siehe <a href="#">Kapitel 8.4</a> ).	
Level of Evidence	<a href="#">[38]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

#### Zu den Empfehlungen 5.2. und 5.3.

##### Erste Daten zur Kombinationstherapie in den frühen Stadien

Patient\*innen 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 Patient\*innen 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 [\[39\]](#). Ähnliche Ergebnisse wurden von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) publiziert, die in den randomisierten Studien H7F [\[40\]](#) und H8F [\[41\]](#) ebenso eine Überlegenheit der Kombinationstherapie zeigen konnten [\[36\]](#). Eine 1998 von Specht et al. publizierte Meta-Analyse zeigte eine Überlegenheit der Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Bestrahlung [\[38\]](#) und die HD16-Studie der GHSG zeigte außerdem die Überlegenheit einer Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie [\[37\]](#).

### 5.1.2 Wahl der Chemotherapie und Zahl der Zyklen

5.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Chemotherapie bei Patient*innen mit einem klassischen Hodgkin Lymphom im frühen Stadium <b>soll</b> mittels ABVD (Adriamycin=Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und DTIC=Dacarbazin) durchgeführt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[42]</a> , <a href="#">[43]</a> , <a href="#">[39]</a> , <a href="#">[44]</a> , <a href="#">[45]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊖⊖: Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

5.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Therapie <b>soll</b> mittels zwei Zyklen ABVD durchgeführt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[44]</a> , <a href="#">[45]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊖⊖: Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

#### Zu Empfehlung 5.4.

Aufgrund seiner Effektivität und vergleichsweise geringen Nebenwirkungsrate ist ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) das am häufigsten angewandte Schema für Patient\*innen in frühen Stadien. ABVD wurde bei Patient\*innen in fortgeschrittenen Stadien in randomisierten Studien mit alternativen Schemata wie MOPP (Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Prednison) und Kombinationen wie MOPP-ABVD verglichen und hat sich als mindestens gleich wirksam wie die toxischeren MOPP- und MOPP-ABVD-Schemata erwiesen [\[43\]](#). Die Ergebnisse der Studien HD7 und HD10 zeigten unter Anwendung von kombinierter Chemo-Strahlentherapie mit ABVD eine hohe primäre Tumorkontrolle bei niedriger therapiebedingter Toxizität [\[39\]](#), [\[44\]](#). In der mit einem Nachbeobachtungsintervall von 98 Monaten durchgeführten Analyse der HD10-Studie konnte eine anhaltend hohe Tumorkontrolle mit einem 10-Jahres PFS von 87% und einem 10-Jahresüberleben von 94% gezeigt werden [\[45\]](#).

Das alternative Schema Stanford V (Mechlorethamin, Doxorubicin, Vincristin, Bleomycin, Vinblastin, Etoposid, Prednison) erwies sich in der amerikanischen „Phase III Inter-group Studie E2496“ bei Patient\*innen im Stadium I/II mit Bulk gegenüber ABVD nicht als überlegen und ging zudem mit einer höheren Akuttoxizität einher [46].

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 ganz verzichtet werden kann. In der H9-Studie konnte zwar bei 79% der Patient\*innen in frühem Stadium nach der Chemotherapie eine komplette Remission dokumentiert werden, aber es ist anzumerken, dass die Patient\*innen sechs Zyklen EBVP erhalten haben und dass auch bei den Patient\*innen, die eine Vollremission (CR) nach sechs Zyklen EBVP erreicht hatten, nicht auf die konsolidierende Strahlentherapie verzichtet werden konnte [47], [48]. 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 Dacarbazin 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 Dacarbazin 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 [42].

#### **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 konnte [44].

### 5.1.3 Rolle der Strahlentherapie

5.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Strahlentherapie nach Abschluss der Chemotherapie bei Patient*innen mit einem klassischen Hodgkin Lymphom im frühen Stadium <b>soll</b> durchgeführt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[36]</a> , <a href="#">[49]</a> , <a href="#">[37]</a> , <a href="#">[48]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊕⊖: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

### 5.1.4 Zielvolumen und Dosis der Strahlentherapie

5.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Das Zielvolumen nach Abschluss der Chemotherapie bei Patient*innen mit einem klassischen Hodgkin Lymphom im frühen Stadium <b>soll</b> einer „involved-site“ (IS-) Strahlentherapie entsprechen.	
Level of Evidence	<a href="#">[23]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

5.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Bestrahlung nach Abschluss der Chemotherapie bei Patient*innen mit einem klassischen Hodgkin Lymphom im frühen Stadium <b>soll</b> mit einer Verschreibungsdosis von 20 Gy durchgeführt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[44]</a> , <a href="#">[45]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊖⊖: Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

### Zu Empfehlung 5.6.

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

Aufgrund der potenziellen Strahlentherapie-assoziierten Spättoxizität wurde die Rolle der konsolidierenden Strahlentherapie im Hinblick auf Tumorkontrolle und Überleben 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 die Strahlentherapie-freie Therapie ein signifikant niedrigeres Progressions-freies Überleben (PFS) [\[36\]](#), [\[50\]](#). 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 frühen bzw. intermediären Stadien verglichen hat. Im 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%) [\[51\]](#). 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 obsolete 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 Patient\*innen, 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 für die Tumorkontrolle. Subgruppen-Analysen deuteten darauf hin, dass die Patient\*innen mit einem im frühen Stadium diagnostizierten HL, die nach zwei Zyklen eine CR erreicht haben, möglicherweise keine konsolidierende Strahlentherapie benötigen [52].

Der Hypothese, dass einige Patient\*innen keine konsolidierende Strahlentherapie benötigen könnten, ist zunächst die H9F-Studie der EORTC/GELA nachgegangen; in der H9F-Studie wurden Patient\*innen, 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 signifikant niedrigeres Rezidiv-freies Überleben dokumentiert [48].

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 [53], [53], [36], [36], [37], [37], [54], [54], [49] (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“ [23] 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 [53], [53], [55]. 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 Bestrahlungsplanungs-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 [23]. Aus diesem Grunde wurde die IF-RT im Alltag vornehmlich durch die praktikablere IS-RT ersetzt.

#### Zu Empfehlung 5.8.

In den vergangenen 10 bis 15 Jahren wurde in der Behandlung des klassischen Hodgkin Lymphoms in frühen und intermediären Stadien 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 [56], [57]; sowie auf Ergebnisse der EORTC H8U Studie [41] und der Britischen BNLI Studie [58].

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 zeigte 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) [44]

5.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patient*innen mit einer Indikation zur Strahlentherapie <b>können</b> mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) bestrahlt werden, solange eine sorgfältige Bewertung der Niedrigdosisbelastung von Risikoorganen erfolgt.	
Level of Evidence	<a href="#">[59]</a> , <a href="#">[60]</a> , <a href="#">[61]</a> , <a href="#">[62]</a> , <a href="#">[55]</a> , <a href="#">[63]</a> , <a href="#">[64]</a> , <a href="#">[65]</a> , <a href="#">[66]</a> , <a href="#">[67]</a> , <a href="#">[68]</a> ⊕⊕⊕⊕: Geplantes Zielvolumen ⊕⊕⊕⊕: Organdosis	
	Starker Konsens	

**Zu Empfehlung 5.9.**

Nach Entwicklung der 3D-Planung hat sich diese als Standard bei der Bestrahlung des klassischen 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 [67], [59], [61], [62], [65]. Allerdings werden bei einer IMRT deutlich größere Volumina im Niedrigdosis-Bereich bestrahlt, so dass eine erhöhte Rate von strahleninduzierten Zweittumoren nicht ausgeschlossen werden kann [55], [60], [62], [64], [69], [70], [71]. Bisher publizierte klinische Daten zeigen jedoch keine Nachteile einer IMRT [72], [73]. Da allerdings keine ausreichenden Daten zur Langzeittoxizität wie z.B. die 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 [55], [60], [62], [64], [65], [69], [70], [71], [74]. Bei der Erstellung eines IMRT-Plans scheint die Verwendung eines präzisen Algorithmus wie dem Monte-Carlo-Algorithmus vorteilhaft zu sein [63].

5.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Zur besseren Schonung von Risikoorganen (vor allem dem Herzen) bei der Bestrahlung mediastinaler Lymphome <b>sollte</b> der zusätzliche Nutzen der tiefen Inspiration geprüft werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[75]</a> , <a href="#">[76]</a> , <a href="#">[66]</a> , <a href="#">[67]</a> , <a href="#">[77]</a> ⊕⊕⊕⊕: geplantes Zielvolumen ⊕⊕⊕⊕: 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 [\[67\]](#), [\[75\]](#), [\[78\]](#) und somit vermutlich auch eine Reduktion der Rate an Spätnebenwirkungen erreicht werden [\[71\]](#). Dies gilt insbesondere auch für die Bestrahlungsplanung mit Protonen [\[66\]](#). Da auch erste klinische Daten zeigen, dass die DIBH-Technik sicher ist [\[76\]](#), [\[78\]](#), sollte ihr Einsatz bei jeder mediastinalen Bestrahlung in Betracht gezogen werden.

5.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die Verwendung von Protonenbestrahlung <b>kann</b> bei ausgewählten Patient*innen mit strenger Indikation (z.B. prä- und/oder parakardialer Befall bei jungen Patient*innen) erwogen werden.  *CAVE: Keine Kassenleistung.	
Level of Evidence	<a href="#">[79]</a> , <a href="#">[80]</a> , <a href="#">[81]</a> , <a href="#">[64]</a> , <a href="#">[82]</a> , <a href="#">[83]</a> , <a href="#">[66]</a> , <a href="#">[68]</a> , <a href="#">[84]</a> , <a href="#">[85]</a> , <a href="#">[86]</a> , <a href="#">[87]</a> , <a href="#">[77]</a> ⊕⊕⊕⊕: Geplantes Zielvolumen ⊕⊕⊕⊕: Organdosis	
	Starker Konsens	

**Zu Empfehlung 5.11.**

In Planungsstudien konnte gezeigt werden, dass durch die Verwendung einer Bestrahlung mit Protonen die Lunge, die Mammæ, das Herz und auch die sub-diaphragmalen Risikoorgane besser geschont werden können [\[66\]](#), [\[68\]](#), [\[77\]](#), [\[85\]](#), [\[86\]](#), [\[87\]](#), [\[46\]](#), [\[64\]](#), [\[79\]](#), [\[80\]](#), [\[82\]](#). Insbesondere konnte auch im Vergleich zur IMRT die Belastung im Niedrigdosis-Bereich reduziert werden [\[77\]](#), [\[83\]](#), [\[81\]](#). Das errechnete Risiko für sekundäre Bronchial- und Mammakarzinome war erniedrigt [\[64\]](#), [\[83\]](#). In einer Studie wurde gezeigt, dass das vorhergesagte Risiko eines zweiten Auftretens von Brustkrebs nach einer Kohlenstoff-Ionen-Therapie gegenüber einer Protonentherapie u.a. stark von dem\*der Patient\*in und der Anatomie der Erkrankung abhängt [\[84\]](#).

Insgesamt liegt jedoch wenig Evidenz zur Bestrahlung von Patient\*innen mit klassischen 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	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die PET/CT nach 2 Zyklen ABVD <b>soll</b> durchgeführt werden.	
Level of Evidence	<div>[88], [49], [89], [37]</div> <div>⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben</div> <div>⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben</div> <div>⊕⊕⊕⊕: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)</div>	
	Starker Konsens	

5.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Im Falle einer positiven PET/CT nach 2 Zyklen ABVD <b>sollte</b> eine Therapieintensivierung in Form von zwei zusätzlichen Chemotherapiezyklen BEACOPP <sub>eskaliert</sub> erwogen werden.	
Level of Evidence	<div>[88]</div> <div>⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben</div> <div>⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben</div> <div>⊕⊕⊕⊕: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)</div>	
	Starker Konsens	

5.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Ein Verzicht auf die konsolidierende Strahlentherapie bei PET-Negativität nach zwei bis drei Zyklen ABVD <b>kann</b> daher nur individuell unter Abwägung des Risikos eines Rezidivs und einer Strahlentherapie-assoziierten Sekundärneoplasie oder Organtoxizität diskutiert werden (s. auch Empfehlung 5.6.)	
Level of Evidence	<a href="#">[88]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

#### Zu Empfehlung 5.12. bis 5.14.

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

In kleinen (77 bzw. 85 Patient\*innen), nicht-randomisierten Studien aus Dänemark [\[21\]](#) und aus England [\[90\]](#) wurde das Ergebnis der PET/CT nach 2 Zyklen Chemotherapie beim klassischen 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 [\[91\]](#), [\[92\]](#), [\[93\]](#), [\[94\]](#), [\[95\]](#), [\[96\]](#), [\[97\]](#)

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

In die „RAPID“-Studie [\[89\]](#) des britischen „National Cancer Research Institute“(NCRI) wurden Patient\*innen mit klassischem Hodgkin Lymphom im Stadium IA/IIA (bei Diagnosestellung lag bei ca. 70% der Patient\*innen 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 Patient\*innen 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 Patient\*innen 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 [\[54\]](#). Eine Nachfolge-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%) im Bestrahlungsarm und 90.1% im Beobachtungsarm (95% CI, 85.8% bis 94.4%) [89]

In der H10F-Studie [88] der EORTC/The Lymphoma Study Association (LYSA)/Italian Foundation for Lymphoma Study (FIL) wurden Patient\*innen im Stadium I/II eines klassischen Hodgkin Lymphoms ohne Vorliegen eines definierten Risikofaktors bei Vorliegen 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 in diesem Arm 9 Rezidive und im Standardarm nur 1 Rezidiv aufgetreten waren (1-Jahres PFS 94.9% (95% CI 91.9% bis 96.9%) bzw. 100%) [98]. Die Analyse der PET-negativen Patient\*innen mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten ergab ein 5-Jahres PFS von 99% (95%CI, 95.9% bis 99.7%) im Kombinationstherapiearm und 87.1% (95%CI, 82.1% bis 90.8%) im Nicht-Bestrahlungsarm und bestätigte damit eine Unterlegenheit des Nicht-Bestrahlungsarms [88]

Die HD16-Studie [37] der GHSG ist die dritte große randomisierte Studie, die sich der Frage eines PET/CT-basierten Strahlentherapieansatzes beim klassischen Hodgkin Lymphom in frühen Stadien gewidmet hat. In der HD16-Studie erhielten die Patient\*innen, 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 Patient\*innen 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%) im Kombinationstherapiearm und 86.1% (95%CI, 81.4% bis 90.9%) im 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 [37]

In der von [49] veröffentlichten Meta-Analyse wurde auch die von Picardi et al. 2007 veröffentlichte randomisierte Studie analysiert, in die Patient\*innen mit Bulk, d.h. Vorliegen von mindestens einem intermediären Stadium eingeschlossen wurden. Die Patient\*innen wurden 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 [49]

Zusammenfassend ergab die Meta-Analyse der RAPID-, H10F- und HD16-Studie der GHSG, dass der Verzicht auf eine konsolidierende Strahlentherapie trotz PET-Negativität nach zwei oder drei Zyklen ABVD mit einer schlechteren Tumorkontrolle und damit einem niedrigeren PFS/EFS einhergeht ([37], [49] und Metaanalyse im Leitlinienreport, 13.2). Ähnliche Ergebnisse zeigen auch aktuellere Analysen der Studien EORTC/LYSA/FIL H10 und NCRI RAPID mit längerer Nachbeobachtung [99]

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

Die Frage, ob einem nach zwei Zyklen ABVD positiven PET ein prädiktiver Wert zukommt und ob darauf basierend die weitere Therapie intensiviert werden sollte,

wurde prospektiv in der H10F-Studie als sekundärer Endpunkt untersucht, indem die Patient\*innen mit einer positiven Interim-PET/CT entweder mit einem weiteren Zyklus ABVD+ 30 Gy IN-RT oder mit zwei BEACOPP<sup>eskaliert</sup> und 30 Gy IN-RT behandelt wurden. Nach zwei Zyklen ABVD wurde bei 18.8% der Patient\*innen eine positive Interim-PET dokumentiert. Für die im experimentellen Arm behandelten PET-positiven Patient\*innen wurde eine signifikant bessere 5-Jahres-PFS-Rate (90.6%, 95% CI 84.7% bis 94.3%) im Vergleich zu der im Standardarm behandelten PET-positiven Patient\*innen (5-Jahres PFS 77.4%; 95%CI 70.4% bis 82.9%) dokumentiert [53]. Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Patient\*innen mit frühem und intermediärem Stadium hinsichtlich dieser Fragestellung nicht separat analysiert wurden.

In einer ergänzenden Analyse der RAPID-Studie wurde für die PET-positiven Patient\*innen 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 Patient\*innen möglich zu sein; die weiterführende Analyse der PET-positiven Patient\*innen ergab, dass insbesondere für die Patient\*innen mit einem Deauville-Score von 5 im Vergleich zu den Patient\*innen mit einem Deauville-Score von 1-4 ein signifikant schlechteres PFS und ES (5-Jahres PFS und -EFS jeweils 61.9%) und ein schlechteres Gesamtüberleben (5-Jahres OS 85.2%; 95% CI, 69.7% bis 100% versus 97.8%, 95%CI, 96.4 bis 99.2%) dokumentiert werden konnte [89].

Die Auswertung der in der HD16-Studie mit einer Kombinationstherapie behandelten Patient\*innen ergab für das Kollektiv der nach zwei Zyklen ABVD PET-positiven im Vergleich zu den PET-negativen Patient\*innen 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%) [37].

Die Ergebnisse der H10F-, RAPID- und der HD16-Studien unterstützen daher die Hypothese des prognostischen Werts einer positiven PET-CT nach zwei bis drei Zyklen ABVD, d.h. einer signifikant schlechteren Prognose der Patient\*innen 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 Patient\*innen mit einer positiven Interim-PET/CT vorliegt und da die absolute Zahl der Patient\*innen 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 Patient\*innen mit einer positiven Interim-PET ein signifikant niedrigeres PFS dokumentiert wurde und, dass der PFS-Unterschied besonders deutlich bei Vorliegen eines Deauville-Score von 4-5 war, sollte die Möglichkeit einer Therapieeskalation in Form von zwei Zyklen BEACOPP<sup>eskaliert</sup> analog der H10F-Studie vor der konsolidierenden Strahlentherapie bei Patient\*innen mit einem positiven PET mit einem Deauville-Score von 4-5 nach zwei Zyklen ABVD individuell diskutiert 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-assoziiierter sekundärer solider Tumor ist vor allem das sekundäre Mamma-Karzinom zu nennen [100]. In retrospektiven bzw. in Kohortenanalysen konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei Frauen bis zu einem Alter von 29 Jahren zum Zeitpunkt der Therapie des klassischen Hodgkin Lymphoms ein gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mamma-Karzinoms vorliegt und, dass das Risiko mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt der Hodgkin-Lymphom-Diagnose abnimmt [101]. Daher sollten insbesondere junge Patientinnen über das Risiko eines sekundären Mamma-Karzinoms bei Lokalisation des Bestrahlungsfeldes im Bereich der Mammae/Mamma aufgeklärt und die Möglichkeit 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 intensivierte Vorsorgeuntersuchungen erfolgen. In der großen Kohortenanalyse von Veit-Rubin wurde gezeigt, dass bis zu 30 Jahre nach Therapie des klassischen Hodgkin-Lymphoms von einer steigenden Inzidenz sekundärer Mamma-Karzinome auszugehen ist. Allerdings muss bei der Interpretation von 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 [101]; diese Beobachtung unterstützt die Relevanz eines intensivierten Vorsorgeprogramms für dieses Patientenkollektiv.

Eine aktuellere Meta-Analyse kam zu dem Schluss, dass eine Deeskalation der Therapie nur wenig Effekt auf die Rate an Sekundärmalignomen (inkl. Mamma-Karzinom) hatte, jedoch fehlten valide Daten aus Langzeitbeobachtungsstudien, sodass die Interpretation auch dieser Daten mit Vorsicht erfolgen sollte [102]

### **Empfehlungen zur Nachsorge nach Abschluss der Chemo- und Strahlentherapie**

Nach Bestrahlung erfolgt ein Restaging des\*der Patient\*in, um das Therapieansprechen zu evaluieren. Obligatorische Untersuchungen des Restagings nach Bestrahlung enthalten:

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung des\*der Patient\*in
- 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\*der Patient\*in)

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.

Konsultationsfassung

## 6 Therapie des intermediären Stadiums

Autor\*innen der Hintergrundtexte: Paul Bröckelmann, Heinz Schmidberger, Hans Theodor Eich

6.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Allen Patient*innen <b>soll</b> eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden, sofern keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme unmöglich machen.	
	Starker Konsens	

Patient\*innen mit Erstdiagnose eines klassischen Hodgkin Lymphoms (cHL) in intermediären (mittleren) Stadien werden in der Regel mit einer Kombination aus 4 Zyklen Polychemotherapie (Empfehlung 6.2.) und abhängig vom Ansprechen sowie Intensität der Systemtherapie ggf. mit einer anschließenden lokalisierten Strahlentherapie (Radiotherapie, RT) behandelt (Empfehlung 6.5.). Bei Patient\*innen, die nach einer intensivierten Chemotherapie mit 2 Zyklen BEACOPP <sup>eskaliert</sup> + 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.) [28]. Patient\*innen 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	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patient*innen mit Erstdiagnose eines klassischen Hodgkin Lymphoms im intermediären Stadium <b>sollen</b> mit insgesamt 4 Zyklen Polychemotherapie behandelt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[103]</a> , <a href="#">[104]</a> , <a href="#">[105]</a> , <a href="#">[28]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊖⊖: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patient*innen ≤60 Jahre mit Erstdiagnose eines klassischen Hodgkin Lymphoms im intermediären Stadium <b>sollen</b> mit einer Chemotherapie bestehend aus 2 Zyklen BEACOPP <sub>eskaliert</sub> gefolgt von 2 Zyklen ABVD („2+2“) behandelt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[106]</a> , <a href="#">[105]</a> , <a href="#">[28]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊖⊖: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Kontraindikation oder Ablehnung von BEACOPP <sub>eskaliert</sub> <b>sollte</b> eine Chemotherapie bestehend aus 4 Zyklen ABVD (bzw. 2 Zyklen ABVD + 2 Zyklen AVD bei Patient*innen >60 Jahren) als nächstbeste Option gewählt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[103]</a> , <a href="#">[104]</a> , <a href="#">[107]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊖⊖: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

### Zu Empfehlung 6.2

Um die Tumorkontrolle für Patient\*innen in intermediären Stadien zu verbessern, wurde in der GHSG HD11-Studie die Standardtherapie von 4 Zyklen ABVD mit 4 Zyklen des intensiveren BEACOPP in der Basisdosierung verglichen. In der End- und Langzeitauswertung der HD11-Studie zeigte sich, dass BEACOPP<sub>basis</sub> hinsichtlich der Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens (OS) nicht effektiver als ABVD ist, wenn im Anschluss eine 30Gy IF-RT appliziert wird [\[45\]](#), [\[103\]](#), [\[108\]](#). In der H9U-Studie der E-ORTC-GELA erhielten Patient\*innen 4 oder 6 Zyklen ABVD oder 4 Zyklen BEACOPP<sub>basis</sub> jeweils gefolgt von einer 30 Gy IF-RT. Nach 4 Jahren zeigte sich kein Unterschied bezüglich des ereignisfreien Überlebens (EFS) oder OS [\[109\]](#). Diese Daten zeigen, dass in Kombination mit einer konsolidierenden RT weder die Erhöhung der Zykluszahl, noch die Einführung von BEACOPP<sub>basis</sub> 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 ebenfalls keinen relevanten Zusatznutzen zu bringen scheint [110]. Durch eine Intensivierung der Therapie mit 2 Zyklen BEACOPP<sub>eskalierter</sub> gefolgt von 2 Zyklen ABVD („2+2“) wurde im Vergleich zu 4x ABVD ein besseres PFS beobachtet (vgl. Empfehlung 6.3) [107], [111]

### Zu Empfehlung 6.3

In Anlehnung an die Behandlungserfolge bei fortgeschrittenen Stadien [112], [113], [114] wurde die Systemtherapie in der nachfolgenden HD14-Studie der GHSG mittels BEACOPP in eskalierter Dosis weiter intensiviert: 2 Zyklen BEACOPP<sub>eskalierter</sub> 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 Neoplasien auch bei längerer Nachbeobachtungszeit nicht erhöht (Standardisierte Inzidenzrate: 2.5 vs. 2.3) [107]. Trotz des klaren Vorteils im PFS zeigte sich in der HD14-Studie allerdings auch in der Folgeauswertung bei anhaltendem PFS-Vorteil (10-Jahres PFS: 91.2% vs 85.6%) kein OS-Vorteil (10-Jahres OS: 94.1% in both treatment groups) mit „2+2“ gegenüber 4xABVD, jeweils gefolgt von 30Gy IF-RT. In einer Netzwerk Meta-Analyse von vier randomisierten Studien, die allerdings auch Patient\*innen mit fortgeschrittenen Stadien beinhalteten, zeigte sich ein signifikanter PFS und OS Vorteil für BEACOPP<sub>eskalierter</sub> gegenüber ABVD [106]. Aus diesem Grund war „2+2“ gefolgt von 30 Gy IF-RT seit 2010 Standard der GHSG für Patient\*innen ≤60 Jahren in intermediären Stadien [108] 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 intensivierte Therapie gegenüber einer Behandlung mit 4x ABVD dar (siehe „zu Empfehlung 6.2“) [53], [28].

Im Gegensatz zur erfolgreichen Therapieintensivierung mit BEACOPP<sub>eskalierter</sub> in HD14, konnte in der Subgruppenanalyse einer randomisierten amerikanischen Studie für Patient\*innen im Stadium I/II mit großem Mediastinaltumor kein Vorteil einer Chemotherapie mit Stanford V gegenüber ABVD gezeigt werden [46]. Kürzlich wurden für Patient\*innen im mittleren Stadium vielversprechende Ergebnisse kleinerer Phase II Studien mit einer Brentuximab vedotin (BV) und AVD (BV-AVD) basierten Erstlinientherapie publiziert: Sowohl in einer US-amerikanischen (MSKCC) als auch europäischen Studie (BREACH) zeigten sich bei unterschiedlichen RT-Konzepten mit kurzer Nachbeobachtungszeit PFS- und OS-Raten >90% [115], [116]. Ebenso wurde mit einer anti-PD1 basierten Erstlinientherapie (4x Nivo-AVD + 30Gy IS-RT) in der GHSG Phase II NIVAH Study bei vergleichsweise guter Verträglichkeit ein sehr hohes 3-Jahres PFS von 99% berichtet [117], [118]. Alle genannten neuartigen Therapiekonzepte wurden bisher jedoch nicht randomisiert gegen den bisherigen Standard getestet und sind in dieser Kombination nicht zugelassen. In ausländischen Studiengruppen und Zentren wird zum Teil auch aufgrund von Praktikabilität, Historie oder Ideologie weiterhin auch bei jüngeren Patient\*innen 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 Patient\*innen zeigte sich sowohl in der HD9 Elderly-Studie als auch in retrospektiven Auswertungen der GHSG eine signifikant erhöhte Mortalität [119], [120].

**Zu Empfehlung 6.4.**

Für ältere Patient\*innen >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 Patient\*innen ab dem 3. Zyklus eine Therapiefortsetzung mit AVD erfolgen [121]. Alle drei oben bzgl. 6.3 diskutierten Phase II Studien mit Einsatz von BV oder Nivolumab hatten Patient\*innen >60 Jahre ausgeschlossen, sodass hinsichtlich Sicherheit und Effektivität in dieser Gruppe keine Daten vorliegen.

Nach z.B. aufgrund eines HL-bedingt reduzierten Allgemeinzustands oder grenzwertigen Alters bevorzugter Therapieeinleitung mit 2 Zyklen ABVD, kann analog der H10U Studie [53] eine PET/CT durchgeführt werden. Bei PET-positiven Patient\*innen, die zu diesem Zeitpunkt z.B. aufgrund eines zwischenzeitlich gebesserten Allgemeinzustand doch für eine intensivierte Behandlung in Frage kommen, kann die Therapie analog der H10U Studie mit 2 Zyklen BEACOPP<sub>eskaliert</sub> 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	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Nach einer Chemotherapie mit 2 Zyklen BEACOPP <sub>eskaliert</sub> gefolgt von 2 Zyklen ABVD („2+2“) <b>soll</b> eine PET/CT zur Entscheidung über eine konsolidierenden RT durchgeführt werden.	
Level of Evidence	<div>[88], [28]</div> <div>⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben</div> <div>⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben</div> <div>⊕⊕⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität</div> <div>⊕⊕⊖⊖: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)</div>	
	Starker Konsens	

6.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei PET-negativer kompletter Remission (Deauville-Score $\leq 3$ ) nach einer Chemotherapie mit „2+2“ <b>sollte</b> keine konsolidierende RT durchgeführt werden.	
Level of Evidence	[28] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität	
	Starker Konsens	

6.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei PET-positiver Remission (Deauville-Score $\geq 4$ ) nach einer Chemotherapie mit „2+2“ <b>soll</b> eine konsolidierende RT durchgeführt werden.	
Level of Evidence	[28] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität	
	Starker Konsens	

6.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Nach einer Chemotherapie mit 4 Zyklen ABVD <b>soll</b> eine konsolidierende RT mit einer Dosis von 30 Gy unabhängig vom PET-Status durchgeführt werden.	
Level of Evidence	[88], [103], [104], [122] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊖⊖: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

6.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine konsolidierende Bestrahlung <b>soll</b> bevorzugt in „involved-site“ (IS-) gegenüber „involved-field“ (IF-) Technik durchgeführt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[23]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
	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 [\[123\]](#). 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 Patient\*innen ein, die jeweils eine Chemotherapie mit oder ohne ergänzende IF-RT verglichen [\[124\]](#). 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 [\[125\]](#). 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 [\[126\]](#), ist dieses Konzept nicht mehr mit heutigen Therapieansätzen vergleichbar und daher als obsolet anzusehen. Eine gemeinsame Auswertung von mit ABVD behandelten deutschen und kanadischen Patient\*innen mit lokalisiertem Befall zeigte eine bessere Tumorkontrolle bei vergleichbarem Gesamtüberleben für die Kombinationstherapie inkl. RT gegenüber einer Behandlung ohne RT [\[52\]](#). Eine Meta-Analyse von 5 Studien mit 1245 Patient\*innen mit lokalisiertem Befall zeigte ebenfalls einen EFS sowie OS Vorteil für Patient\*innen, die mit Chemo- und RT behandelt wurden [\[36\]](#).

In der kürzlich publizierten GHSG HD17 Studie [\[28\]](#) erhielten insgesamt 1100 Patient\*innen 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%; Nichtunterlegenheitsbereich: 8%). In einer Sensitivitätsanalyse wurde für Patienten mit DS 3 ein vergleichbares PFS zu Patient\*innen mit DS 1-2 gegenüber Patient\*innen mit DS 4 gezeigt (5-Jahres PFS DS 1-3 98.1% vs. 81.6%), sodass

der Verzicht auf eine konsolidierende RT auch bei Patient\*innen 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 sich daher basierend auf den HD17 Ergebnissen eine PET/CT zur Entscheidung über die Indikation zur konsolidierenden RT. Bei Patient\*innen mit PET/CT-negativer Remission ( $DS \leq 3$ ) sollte auf eine Bestrahlung verzichtet werden, bei Patient\*innen mit PET/CT-positiver Remission ( $DS = 4$ ) soll eine konsolidierende 30Gy IS-RT durchgeführt werden. Bei mit 4 Zyklen A(B)VD behandelten Patient\*innen erscheint eine konsolidierende 30Gy IS-RT unabhängig vom PET/CT-Remissionsstatus weiterhin notwendig, um eine reduzierte Krankheitskontrolle mit niedrigerem PFS und - je nach Analyse - niedrigerem OS zu vermeiden.

### Zu Empfehlung 6.8.

Eine unauffällige PET/CT geht nicht nur während der Therapie, sondern auch nach Abschluss einer Systemtherapie mit ABVD [97] oder BEACOPP<sub>eskaliert</sub> [127], [25] mit einem hohen negativ prädiktiven Wert einher. Ein individualisierter Therapieansatz, mit Verzicht auf RT bei im Anschluss an die Chemotherapie PET/CT-negativen Patient\*innen, wurde daher in verschiedenen Studien untersucht. Bislang publizierte Daten einzelner Studien - inkl. der Endauswertung der EORTC H10 Studie in frühen und mittleren Stadien [53] - zeigen übereinstimmend eine bessere Tumorkontrolle für die Durchführung einer RT bei Patient\*innen mit PET/CT-negativer kompletter Remission nach ABVD, ohne jedoch einen Unterschied im OS zu berichten [54], [98]. In der EORTC H10U Studie war das 5-Jahres PFS bei nach 2 Zyklen ABVD PET/CT-negativen Patient\*innen, die keine 30Gy IF-RT sondern 2 weitere Zyklen ABVD erhielten, mit 89.6% vs. 92.1% schlechter, als bei Patient\*innen mit konsolidierender RT. Zusammenfassend kommen auch aktuelle systematische Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass für nach ABVD-basierter Therapie PET/CT-negative Patient\*innen bei Verzicht auf eine RT eine schlechtere Tumorkontrolle in Kauf genommen werden muss [49]. Zwei weitere stadienübergreifende Übersichtsarbeiten zeigen ebenfalls, dass ein PET/CT-negativer Tumorstatus nach Abschluss der Therapie bei ca. 6,8 – 7,5% der Patient\*innen mit Tumoreignissen einhergeht und daher nicht zwingend mit vollständiger Heilung gleichzusetzen ist [128], [129]. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in einer aktuellen Meta-Analyse mit 4 Studien mit 2267 Patient\*innen mit lokalisiertem Befall gemacht, in der sich bei Verzicht auf eine konsolidierende RT auch bei Erreichen einer PET-negativen kompletten Remission mit signifikant schlechterem PFS bei vergleichbarem OS einherging [122].

Für CHL-Patient\*innen 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 Gesamtreferenzdosis nach initialer Chemotherapie auf 20-25 Gy abgesenkt wurde, ohne, dass sich die Therapieergebnisse hierdurch verschlechterten [130]. In der GHSG HD11-Studie wurde bei erwachsenen Patient\*innen 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<sub>basis</sub>, nicht aber nach 4 Zyklen ABVD möglich ist [15], [15], [104], [15], [103]. Das in den GHSG HD14- und HD17-Studien verwendete „2+2“ Schema ist bei Berechnung der effektiven Dosis [131] nicht weniger intensiv als 4 Zyklen BEACOPP<sub>basis</sub>, 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\*der Patient\*in 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 Patient\*innen 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 [45], [56]. Die IF-RT wurde in der Folge in weiteren Studien ([13], [132], [44], [45], [108], [133]) 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 [55] sowie dem experimentellen Arm der GHSG HD17-Studie eingesetzt [134]. 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 [23]. Zur vereinfachten Umsetzbarkeit im klinischen Alltag hat die *International Lymphoma Radiation Oncology Group* [23] eine Definition der IS-RT veröffentlicht [23]: 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 Sicherheitssaum. Die Definition der (IS)-RT wurde seitens der ILROG ganz aktuell nochmals verfeinert [135].

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

Autor\*innen der Hintergrundtexte: **Justin Ferdinandus**, Ralph Naumann, Heinz Schmidberger, Nicole Skoetz, Peter Borchmann, Julia Meißner

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Allen Patient*innen <b>soll</b> 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, klassischen Hodgkin Lymphoms besteht im Allgemeinen in einer Polychemotherapie mit gegebenenfalls anschließender Strahlentherapie. Genauer 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	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Erwachsene Patient*innen bis zu 60 Jahren mit fortgeschrittenem, klassischem HL <b>sollen</b> mit BrECADD behandelt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[136]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: Unerwünschte Ereignisse ⊕⊕⊕⊖: Behandlungsbedingte Mortalität	
	Starker Konsens	

7.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Mit Hilfe der PET/CT während einer laufenden Chemotherapie (Interim-PET/CT) <b>soll</b> das individuelle Ansprechen auf die Therapie frühzeitig erfasst werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[137]</a> , <a href="#">[136]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊕⊕: Langzeitnebenwirkungen/Unerwünschte Ereignisse	
	Starker Konsens	

7.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Anzahl der Zyklen richtet sich nach dem Ergebnis des Interim-Stagings mittels PET/CT nach 2 Zyklen. PET/CT-negative Patient*innen <b>sollen</b> 2 weitere Zyklen BrE-CADD, PET/CT-positive Patient*innen sollen, wie bisher, 4 weitere Zyklen erhalten.	
Level of Evidence	<a href="#">[137]</a> , <a href="#">[136]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: Unerwünschte Ereignisse ⊕⊕⊕⊕: Behandlungsbedingte Mortalität	
	Starker Konsens	

Die Empfehlung zur Chemotherapie mit BrECADD basiert auf den Ergebnissen der HD21 Studie [\[136\]](#). Diese Studie verglich die Therapie mit 4-6 Zyklen BrECADD mit dem vorherigen Standard 4-6 Zyklen BEACOPP<sup>eskaliert</sup>. Die beiden koprimären Endpunkte der Studie waren die Überlegenheit hinsichtlich des akuten Nebenwirkungsprofils gemessen an der therapieassoziierten Morbidität (TRMB), die Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS). In beiden Armen wurde die Therapie anhand des PET/CT Ergebnisses nach 2 Zyklen gesteuert: Patient\*innen mit einer metabolischen Komplettremission erhielten insgesamt 4 Zyklen; Patient\*innen mit PET-positiven Resten (Deauville 4 oder 5) erhielten 6 Zyklen. Die Studie konnte zeigen, dass BrECADD dem vorherigen Standard BEACOPP<sup>eskaliert</sup> sowohl hinsichtlich der Effektivität als auch hinsichtlich des akuten Nebenwirkungsprofils überlegen ist. Ein TRMB-Ereignis trat bei deutlich weniger Patienten im BrECADD-Arm als im BEACOPP<sup>eskaliert</sup>-Arm auf: 42% vs 59%; RR 0.72 (95% CI 0.65-0.80).

Obwohl nicht primäres Ziel der Studie, zeigte sich im BrECADD-Arm mit einer HR 0.66 (95% CI 0.45-0.97) ein signifikanter Vorteil für den Effektivitätseffekt PFS.

gegenüber dem Vergleichsarm. Das 4-Jahres PFS lag bei 94 · 3% (95% CI 92.6-96.1) im BrECADD-Arm und 90.9% (95% CI 88.7-93.1) im BEACOPP<sup>eskaliert</sup>-Arm. Die entsprechenden 4-Jahres Schätzer für das Gesamtüberleben 98 · 6% (95% CI 97 · 7-99 · 5) vs. 98 · 2% (95% CI 97 · 2-99 · 3). Erste Auswertungen deuten zudem auf einen deutlichen Vorteil für BrECADD ggü. BEACOPP<sup>eskaliert</sup> im Bezug auf gonadale Toxizität und Lebensqualität hin [138], [139], [140].

In Zusammenschau der Ergebnisse der HD21 Studie ist für die GHSG ist daher BrECADD der neue Behandlungsstandard für erwachsene Patient\*innen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem CHL bis zu 60 Jahren.

BrECADD kombiniert Brentuximab Vedotin (Adcetris®) mit einer Chemotherapie, die auf BEACOPP<sup>eskaliert</sup> basiert. 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 [141], [142]. 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 [143]. Unter bis zu 16 Zyklen Brentuximab Vedotin in 3-wöchigem Abstand wurde bei über 90% der Patient\*innen 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 Patient\*innen mit rezidiertem 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 in späteren Therapielinien sollte Brentuximab Vedotin schließlich auch in die Primärtherapie integriert werden.

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 Patient\*innen mit fortgeschrittenem klassischen Hodgkin Lymphom (IIB-IV, IIA + Risikofaktoren) geprüft [144]. Alle Patient\*innen 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<sup>eskaliert</sup> weiterbehandelt. Patient\*innen 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). Patient\*innen im Stadium IIA + Risikofaktoren entsprechen nach der Definition der GHSG dem mittleren Stadium. Das 3-Jahres PFS der PET/CT-positiven Patient\*innen im Stadium III+IV lag bei 63,9% (52,9–72,9), bei den PET/CT-negativen Patient\*innen 82,1% (76,5–86,5) für ABVD bzw. 82,1% (76,3–86,4) für AVD. In der Gesamtkohorte der Patient\*innen 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 [25]. Angesichts dieser Ergebnisse wird der Ansatz der PET/CT-adaptierten Dosisescalation von der Deutschen Hodgkin Studien Gruppe für Patient\*innen im fortgeschrittenen Stadium nicht empfohlen.

Zur Beurteilung des Therapieansprechens hat sich die Verwendung des „Deauville Scores“ durchgesetzt [145]. Die Beurteilung erfolgt durch den visuellen Vergleich der Nuklidbelegung des Restgewebes mit den Hintergrundregionen wie Mediastinum oder Leber. Da in HD18 nur solche Patient\*innen mit einer Nuklidbelegung oberhalb des Leberniveaus ein schlechteres Überleben zeigten [146], wird dieser visuelle Grenzwert zur Definition einer positiven PET im Therapieansprechen fortgeschrittener Stadien genutzt. Das bedeutet, dass PET-Untersuchungen mit einem Deauville Score  $\geq 4$  als PET-positiv einzuordnen sind.

### 7.1.1 Vergleich mit ABVD-basierten Schemata

Weltweit werden verschiedene Schemata zur Chemotherapie des fortgeschrittenen CHL eingesetzt. Als internationaler Standard galten auch sechs bis acht Zyklen ABVD gefolgt von einer konsolidierenden Strahlentherapie auf initiale Bulk- oder Resttumoren über 1,5cm im Durchmesser. Allerdings ist mittlerweile international breit akzeptiert, dass PFS und OS in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen klassischen Hodgkin Lymphoms korrelieren und daher PFS Vorteile, auf die die Studien gepowert sind, auch für das Gesamtüberleben relevant sind.

In Ländern mit breiter medizinischer Versorgung und Infrastruktur bietet BEACOPP<sup>eskal.</sup> einen wesentlichen Überlebensvorteil, der in allen indirekten und direkten Vergleichen und schließlich auch in dieser Meta-Analyse mit höchster Evidenz bewiesen wurde [147]. Auch einzelne randomisierte Studien unterstützten diese Metaanalyse [148], [149], [150].

Ein entsprechendes Gesundheitssystem ist jedoch eine wesentliche Voraussetzung für eine sichere Durchführung der Therapie mit BEACOPP<sup>eskal.</sup>. In Deutschland, so zeigen es die Studien der GHSG, ist BEACOPP<sup>eskal.</sup> sicher im stationären und ambulanten Versorgungssektor durchführbar. Da BrECADD gegenüber BEACOPP<sup>eskal.</sup> hinsichtlich des PFS überlegen ist, kann davon ausgegangen werden, dass auch BrECADD einen deutlichen Vorteil im progressionsfreien- und Gesamtüberleben gegenüber ABVD bietet. Prospektive, randomisierte Studien hierzu sind allerdings nicht zu erwarten.

ABVD ist allerdings auch international kein Standard mehr. Es gibt ABVD-Varianten, die sich durchgesetzt haben. In Ländern mit beschränkten Ressourcen ist die PET2-adaptierte Eskalation von ABVD auf BEACOPP weit verbreitet (Johnson et al. 2016). Die Studie zeigt insgesamt jedoch keine relevante Verbesserung des PFS für die Gesamtkohorte und ist diesbezüglich den BEACOPP-Varianten unterlegen. Die Kombination von AVD mit Brentuximab Vedotin (BV-AVD) wurde in der 2018 publizierten ECHELON I Studie, einer internationalen randomisierten Phase III Studie, gegen ABVD bei Patient\*innen im fortgeschrittenen Stadium verglichen. Die Autor\*innen berichteten eine überlegene Wirksamkeit für BV-AVD mit einem 2-Jahres-modified PFS von 82% vs. 77% für das konventionelle ABVD Schema. Nach sechs Jahre medianem FU zeigt sich ein Vorteil im Gesamtüberleben für BV-AVD gegenüber ABVD (HR 0.59, 95% CI 0.40-0.88), aber auch eine relevante Rate an persistierenden peripheren Neuropathien, welche in die Bewertung dieser Therapiekombination einfließen sollte [151]. Nach Veröffentlichung dieser Studie wurde Brentuximab schließlich auch für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patient\*innen mit bislang unbehandeltem CD30+ klassischen Hodgkin Lymphom (CHL) im Stadium IV in Kombination mit AVD zugelassen. Die PFS Ergebnisse für die Gesamtkohorte sind jedoch deutlich schlechter als das PFS der PET2-positiven und somit Hochrisikokohorte in der HD18 Studie, so dass das Schema für Patient\*innen, die PET2-gesteuertes BEACOPP tolerieren können, nicht ausreichend wirksam ist und nicht empfohlen werden kann.

In der FIL-Rouge-Studie wurde eine Therapieintensivierung von ABVD (dosisdichtes und dosisintensiviertes ABVD; hier intensiviertes ABVD genannt) mit einem PET2-adaptierten ABVD-Schema verglichen. (Pinto et al. 2023) Im experimentellen Arm erhielten die Patient\*innen vier Zyklen ABVDDD-DI (d1, d11; q21d; Doxorubicin 70 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus), gefolgt von zwei ABVDDD. Der primäre Endpunkt war eine Verbesserung des 3-Jahres PFS und wurde auch erreicht. Das 3-Jahres PFS in der ITT lag bei 86,7% (95%CI: 81,7-90,4) für das intensivierte ABVD und 73,2% (95% CI: 66,9-78,5) für ABVD. Allerdings wurde die experimentelle Therapie auch schlechter vertragen. Insbesondere Neutropenien  $\geq$ G3 (40.8% vs. 30.4%;  $p = 0.016$ ) und Mucositis  $\geq$ G3 (3.2% vs. 0%;  $p = 0.005$ ) trat häufiger beim intensivierten ABVD auf. Insgesamt belegt diese Studie, dass eine frühe Therapieintensivierung sich in einen PFS-Vorteil übersetzt. Das 3-Jahres PFS mit 86,7% ist allerdings immer noch deutlich unter den Ergebnissen die mit BrECADD oder BEACOPP<sub>eskaliert</sub> erzielt werden.

Neben Brentuximab Vedotin ist auch der Einsatz von PD1-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Stadiums Gegenstand aktuell laufender klinischer Studien. In der US-amerikanischen Intergroup-Studie S1826 (NCT03907488) werden 6 Zyklen BV-AVD mit 6 Zyklen Nivolumab in Kombination mit AVD verglichen [152]. Eingeschlossen werden Patient\*innen ab 12 Jahren mit einem cHL im Stadium III oder IV. Eine Interim-Analyse nach 12 Monaten Follow-Up zeigte einen PFS-Vorteil für den N-AVD arm (HR 0.48, 99% CI 0.27-0.87) [153]. In der Volltextpublikation nach zwei Jahren konnte die Überlegenheit gegenüber BV-AVD bestätigt werden [154]. Von 994 randomisierten Patient\*innen wurden 970 in die Intention-to-Treat-Population für die Wirksamkeitsanalysen eingeschlossen. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,1 Jahren betrug das 2-Jahres- PFS 92 % (95 %-CI: 89-94) in der N-AVD-Gruppe im Vergleich zu 83 % (95 %-CI: 79-86) in der BV-AVD-Gruppe (HR: 0.45; 95 %-CI: 0.30-0.65). Das 2-Jahres-PFS in der Subgruppe der 18-60-jährigen Patient\*innen betrug 92% für N-AVD und 86% für BV-AVD, ohne Angabe von HR oder CI. Obwohl 17.7% aller Patient\*innen (N-AVD: 12.1%, BV-AVD: 23.5%) noch PET-positive Reste am Ende der Therapie hatten, erhielten insgesamt nur sieben Patient\*innen eine Strahlentherapie: 3 im N-AVD Arm und 4 im BV-AVD Arm. 9.4 % der Patient\*innen in der N+AVD-Gruppe beendeten die Therapie mit Nivolumab vorzeitig, verglichen mit 22.2 %, die BV in der BV-AVD Gruppe abgebrochen haben. Neutropenie trat in der N-AVD-Gruppe häufiger auf als bei A-AVD, was die Autoren der Studie auf die nicht-obligate Gabe von G-CSF zurückführen. Die S1826 belegt unzweifelhaft, dass N-AVD wirksamer ist als BV-AVD in der Kohorte der über 12-jährigen Patient\*innen. Insgesamt ist die Nachbeobachtungszeit aber noch zu kurz um einen sinnvollen Vergleich hinsichtlich der primären Heilungsrate zu anderen verfügbaren Therapien bei Patient\*innen zwischen 18 und 60 Jahren mit fortgeschrittenem klassischen Hodgkin Lymphom zu ziehen.

## 7.1.2 Rolle der PET/CTs zur weiteren Therapieentscheidung

### Zu Empfehlung 7.3.

Die PET/CT zur Beurteilung des Therapieansprechens nach 2 Zyklen Chemotherapie ist heute Standard [33]. Darüber hinaus wurde in hochwertigen, randomisierten Studien gezeigt, dass durch die frühe PET/CT nicht nur unter Therapie progrediente Patient\*innen frühzeitig erkannt werden können, sondern, dass auch die auf die Therapie ansprechenden Patient\*innen von einer PET/CT gesteuerten Therapie profitieren [53], [137], [155], [156].

### 7.1.3 Anzahl der Zyklen

#### Zu Empfehlung 7.4.

Bei einem Gesamtüberleben von 95% unter dem aktuellen Standard von 6 Zyklen BEACOPP<sub>eskaliert</sub> liegt die aktuelle Herausforderung in der Behandlung des fortgeschrittenen cHL in der Verbesserung der First-Line Therapie hinsichtlich der therapieassoziierten Akut- und Langzeitnebenwirkungen [25], [157]. Mit dem Ziel, die Nebenwirkungsrate bei gleichbleibend gutem Therapieerfolg zu minimieren, evaluierte die HD18 Studie der GHSG die Reduktion der Zyklenanzahl für Patient\*innen mit gutem, frühen Therapieansprechen. Bis zur Endauswertung der HD15 Studie lag der Standard bei 8 Zyklen BEACOPP<sub>eskaliert</sub>, nach dem Studienamendment im Juni 2011 wurde der neue Standard 6 Zyklen BEACOPP<sub>eskaliert</sub> 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 Patient\*innen weiterhin 6 Zyklen BEACOPP<sub>eskaliert</sub> erhielten, wurden PET/CT-negative Patient\*innen 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 Patient\*innen in die Studie eingeschlossen, davon 1005 Patient\*innen mit negativer Interim-PET/CT [158].

In der Endauswertung 2017 zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit von 4 Zyklen BEACOPP<sub>eskaliert</sub> im Sinne des PFS (5-Jahres PFS für 8/6x BEACOPP<sub>eskaliert</sub>: 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<sub>eskaliert</sub> versus 8% für 4x BEACOPP<sub>eskaliert</sub>). Akute schwere Organtoxizitäten wurden bei 18% der Patient\*innen im Standardarm und bei 8% im experimentellen Arm beobachtet. Die bessere Therapieverträglichkeit unter 4 Zyklen BEACOPP<sub>eskaliert</sub> 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) [137].

Basierend auf diesen Ergebnissen definierte die Deutsche Hodgkin Studiengruppe 4 Zyklen BEACOPP<sub>eskaliert</sub> als neuen Therapiestandard für PET-2-negative Patient\*innen. PET/CT-positive Patient\*innen werden weiterhin mit insgesamt 6 Zyklen BEACOPP<sub>eskaliert</sub> behandelt. In der HD21 Studie wurde die PET-2-gesteuerte Therapie sowohl für den Standardarm mit BEACOPP<sub>eskaliert</sub> als auch für den experimentellen Arm mit BrECADD übernommen. Entsprechend bleibt die PET-2 gesteuerte Therapie auch nach Wechsel des Therapie-standards erhalten und PET-2 negative Patient\*innen werden mit 4 Zyklen BrECADD, PET-2 positive mit 6 Zyklen BrECADD behandelt.



## 7.2 PET/CT nach Chemotherapieabschluss

7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Mit Hilfe der PET/CT nach Therapie <b>soll</b> das individuelle Ansprechen auf die Chemotherapie beurteilt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[29]</a> , <a href="#">[127]</a> ⊕⊕⊕⊖: Sensitivität ⊕⊕⊕⊖: Spezifität	
	Starker Konsens	

7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Nach Chemotherapie mit BEACOPP <sub>eskaliert</sub> <b>soll</b> die Entscheidung über eine konsolidierende Strahlentherapie PET/CT-basiert erfolgen.	
Level of Evidence	<a href="#">[29]</a> , <a href="#">[127]</a> ⊕⊕⊕⊖: Sensitivität ⊕⊕⊕⊖: Spezifität	
	Starker Konsens	

7.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	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 <b>soll</b> 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 Patient\*innen mit fortgeschrittenem cHL zeigt sich nach effektiver Chemotherapie noch residuelles Lymphomgewebe. Um über eine konsolidierende Bestrahlung zu entscheiden, ist die Diskriminierung zwischen aktivem und inaktivem Tumorrestgewebe essentiell [\[127\]](#).

Die PET/CT im Abschlusstaging nach Chemotherapie ist Standard [\[33\]](#). In der HD15 Studie für fortgeschrittene Stadien konnte gezeigt werden, dass bei PET/CT negativen



Patient\*innen nach effektiver Chemotherapie (BEACOPP) auf die Bestrahlung verzichtet werden kann [127], [25], [157] (siehe auch Kapitel 7.17.).

## 7.3 Rolle der Strahlentherapie

7.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patient*innen, die auf die Chemotherapie angesprochen haben, aber PET/CT-positives Restgewebe zeigen, <b>sollen</b> eine lokale Strahlentherapie erhalten.	
Level of Evidence	[158], [29], [159] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊖⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊖⊖⊖: Langzeitnebenwirkungen (Todesfälle durch Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

7.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patient*innen in fortgeschrittenen Stadien, die eine vorausgegangene Polychemotherapie erhalten haben und bei denen eine Indikation für eine additive Strahlentherapie besteht, <b>sollen</b> mit einer Dosis von 30 Gy bestrahlt werden.	
Level of Evidence	[160], [161] ⊕⊕⊕⊖: 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. Patient\*innen erhielten nach durchgeführter Chemotherapie eine lokale Strahlentherapie mit 30 Gy auf initiale Bulkumorregionen und/oder Resttumorregionen  $\geq 1,5$  cm oder wurden lediglich nachbeobachtet. In der Endauswertung nach 5 Jahren lag das FFTF aller Patient\*innen, die bestrahlt wurden, bei 90% versus 87% ohne konsolidierende Strahlentherapie. Eine Subgruppen-Analyse zeigte einen deutlichen Benefit der konsolidierenden Bestrahlung für Patient\*innen mit Resterkrankung nach Ende der Chemotherapie (5,8% Unterschied im FFTF). Patient\*innen mit initialer Bulkumorregion, 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 Patient\*innen mit

Resttumor nach Chemotherapie beschränkt [158]. 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% [159].

Auch eine niederländische Studie beschäftigt sich mit der Frage der konsolidierenden Strahlentherapie nach vorausgegangener Chemotherapie. Aleman et al. haben 739 Patient\*innen in fortgeschrittenen Stadien ausgewertet. Nach 6-8 Zyklen Chemotherapie erreichten 57% der Patient\*innen eine komplette Remission und 33% eine partielle Remission. Patient\*innen mit kompletter Remission wurden entweder mit 30 Gy einer Involved-Field (IF) Strahlentherapie behandelt oder nachgesorgt. Alle Patient\*innen mit einer partiellen Remission wurden mit 30 Gy im IF bestrahlt. Das 8-Jahres krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurde für Patient\*innen mit partieller Remission und IF-Strahlentherapie mit 76% und 84%, für Patient\*innen mit kompletter Remission und IF-Strahlentherapie mit 73% und 78% und für Patient\*innen in kompletter Remission, die nicht bestrahlt wurden mit 77% und 85% angegeben [162]. Hieraus ergibt sich, dass Patient\*innen mit einer partiellen Remission nach vorausgegangener Chemotherapie von einer Strahlentherapie profitieren.

Loeffler et al. führten 1998 eine Metanalyse von 14 Studien mit insgesamt 1740 Patient\*innen der International Hodgkin Data Base durch. Es wurden zwei Arten von Studien verglichen [163]:

1.) Primäre Chemotherapie plus konsolidierende Strahlentherapie und 2.) primäre Chemotherapie gefolgt von Chemo- oder Strahlentherapie als konsolidierende Therapie. In der ersten Gruppe wurden 918 Patient\*innen aus sieben Protokollen ausgewertet. Nach einer Strahlentherapie sinkt das Rezidivrisiko um ca. 40% für Patient\*innen in den Stadien I-III. Patient\*innen mit einem Mediastinalbefall oder histologischem Subtyp noduläre Sklerose oder lymphozytenreiches Hodgkin Lymphom profitierten am meisten von einer Strahlentherapie. Patient\*innen im Stadium IV profitieren jedoch laut dieser Analyse nicht von einer additiven Strahlentherapie. Ein Überlebensvorteil wurde für die gesamte Gruppe nicht gesehen. 837 Patient\*innen 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 Patient\*innen 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 Patient\*innen an nicht-Hodgkin-assoziierten Erkrankungen starben als am klassischen Hodgkin Lymphom selbst [163]. 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 Patient\*innen 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% [127], [25]. Innerhalb Deutschlands gilt daher der Verzicht auf eine konsolidierende Bestrahlung bei negativer PET/CT nach 4-6 Zyklen BEACOPP<sup>eskaliert</sup> als Therapiestandard. Siehe hierzu auch Kapitel 7.2.

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 Patient\*innen in 2 Gruppen randomisiert: 1.) Patient\*innen, die nach einer vorausgegangenen Chemotherapie eine komplette Remission erreichten, wurden entweder mit 24 Gy im IF bestrahlt oder lediglich nachgesorgt. 2.) Patient\*innen, die eine partielle Remission erreichten, erhielten eine Bestrahlung aller initial befallenen Lymphknotenstationen mit 30 Gy [162], [164]. Patient\*innen in Gruppe 1, die eine IF-Strahlentherapie erhalten haben, hatten ein 5-Jahres krankheitsfreies Überleben von 79% und ein Gesamtüberleben von 85%. Patient\*innen in dieser Gruppe, die keine Strahlentherapie erhielten, hatten ein 5-Jahres krankheitsfreies Überleben von 84% und ein Gesamtüberleben von 91%. Patient\*innen in Gruppe 2 hatten ein 5-Jahres krankheitsfreies Überleben von 79% und ein Gesamtüberleben von 87%. Hieraus ergibt sich, dass Patient\*innen, 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 Patient\*innen mit einem cHL beschäftigen. Diese untersuchen jedoch Daten aus der Zeit in der eine alleinige Strahlentherapie als Therapie eingesetzt wurde [161], [160]. 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 [75]. 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 [Kapitel 5.1.3](#) ".

# 8 Therapie von Subgruppen

Autor\*innen der Hintergrundtexte: **Dennis A. Eichenauer**, Kerstin Rhiem, Jens Huober, Marcus Hentrich, Heinz Schmidberger, Boris Böll, Paul J. Bröckelmann

8.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei älteren HL-Patient*innen, sowie solchen mit Komorbiditäten, einem HIV-assoziierten HL oder einem NPLHL <i>sollte</i> 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 Patient\*innen, Patient\*innen mit Komorbiditäten, Patient\*innen mit HIV-assoziiertem HL und Patient\*innen mit NPLHL, da für die Therapie dieser Subgruppen keine breite Datengrundlage existiert.

## 8.1 Therapieempfehlungen bei älteren Patient\*innen

### Einführung

Das Hodgkin Lymphom (HL) tritt zwar bevorzugt beim jüngeren Menschen auf, der Anteil älterer Patient\*innen nimmt jedoch aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung in den Industrieländern zu. Patient\*innen über 60 Jahre machen gemäß Krebsregistern etwa ein Viertel aller HL-Fälle aus [165]. Verglichen mit jüngeren Patient\*innen wird das HL bei diesen 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 Patient\*innen >60 Jahre unterscheidet sich von der bei jüngeren Patient\*innen beobachteten. Während bei jüngeren Patient\*innen der nodulär-sklerosierende Subtyp am häufigsten anzutreffen ist, tritt beim älteren Patient\*innen der gemischtzellige Subtyp gehäuft auf [166]. Das HL beim älteren Menschen >60 Jahre ist zudem häufiger mit dem Epstein-Barr Virus assoziiert; dies stellt in dieser Altersgruppe im Gegensatz zu jüngeren Patient\*innen einen negativen prognostischen Faktor dar [167]. Die beim HL gebräuchliche Altersgrenze von ≤60 bzw. >60 Jahre basiert auf zahlreichen großen nationalen und internationalen Studien und die derzeit verfügbare Evidenz lässt daher keine belastbaren Aussagen für anders definierte ältere Subgruppen zu. Durch den zunehmenden Einsatz zielgerichteter Substanzen und Berücksichtigung des unterschiedlichen Gesundheitszustandes älterer Menschen können sich diese Altersgrenzen und Definitionen in der Zukunft verschieben.

8.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei älteren Patient*innen (>60 Jahre) mit einem HL im frühen Stadium <b>sollten</b> 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer 20 Gy involved-site Strahlentherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence	[44], [104] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊕⊖: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

### 8.1.1 Erstlinientherapie älterer Patienten

8.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Ältere Patient*innen (>60 Jahre) mit einem HL im intermediären Stadium <b>sollten</b> 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.	
Level of Evidence	[53], [168] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊕⊖: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

8.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei älteren Patient*innen (>60 Jahre) mit einem HL im intermediären Stadium <b>können</b> als Alternative zum A(B)VD-Schema das PVAG (Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabine)-Schema oder Einzelsubstanzen wie z.B. Gemcitabine gefolgt von einer 30 Gy involved-site Strahlentherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[168]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊕⊕: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

8.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei fitten älteren Patient*innen (>60 Jahre) mit einem HL im fortgeschrittenen Stadium <b>sollte</b> eine Polychemotherapie mit 2 Zyklen ABVD gefolgt von 4 Zyklen AVD und einer lokalisierten Strahlentherapie PET-positiver Lymphomreste ad 30 Gy eingesetzt werden. BEACOPP <b>sollte</b> bei diesem Patientenkollektiv nicht eingesetzt werden	
Level of Evidence	<a href="#">[169]</a> , <a href="#">[168]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊕⊕: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
	Konsens	

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei fitten älteren Patient*innen (>60 Jahre) mit einem HL im fortgeschrittenen Stadium <b>können</b> alternativ zu A(B)VD auch sechs Zyklen BV-AVD oder 6 bis 8 Zyklen PVAG jeweils gefolgt von einer lokalisierten Strahlentherapie PET-positiver Lymphomreste ad 30 Gy eingesetzt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[169]</a> , <a href="#">[168]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊕⊕: Unerwünschte Ereignisse	
	Starker Konsens	

8.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei allen Patient*innen mit einem HL und relevanten Komorbiditäten <b>kann</b> eine Anthazyklin-freie Chemotherapie mit ChIVPP oder Monotherapie z.B. mit Gemcitabine oder Vinorelbine verabreicht werden; alternativ kann eine alleinige lokale Radiotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[168]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊕⊕: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

### Zu den Empfehlungen 8.2 bis 8.7

Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit von insgesamt 15 prospektiven klinischen Studien, die zur Erstlinientherapie eines HL bei insgesamt 981 Patient\*innen durchgeführt wurden, liefert Verträglichkeits- und Effektivitätsdaten der im Folgenden detaillierter diskutierten klinischen Situationen. Die verfügbare Evidenz basiert meist auf einarmigen klinischen Studien bzw. Subgruppenanalysen, sodass die zusammenfassenden Tabellen dieser Übersichtsarbeit einen guten Überblick über die Effektivität und Verträglichkeit der jeweiligen Therapieregime bietet. Unabhängig von spezifischen Behandlungssituationen kommen die Autor\*innen zu dem Schluss, dass der Einsatz von >2 Zyklen ABVD mit einem nicht vertretbaren Anstieg pulmonaler Nebenwirkungen einhergeht und daher vermieden werden sollte. Ebenso sind Brentuximab vedotin basierte Therapieansätze häufiger mit teils schwerwiegender PNP assoziiert [\[168\]](#).

**Zu Empfehlung 8.2.***Therapie älterer Patient\*innen mit einem HL in frühen Stadien*

In die Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) für Patient\*innen mit HL in frühen Stadien wurden meist Patient\*innen zwischen 18 und 75 Jahren eingeschlossen. Ältere Patient\*innen in diesen Stadien werden also genauso behandelt wie jüngere Patient\*innen unter 60 Jahre, da sich mit dieser vergleichsweise gering intensiven Therapie auch bei älteren Menschen ein günstiges Nutzen-Risikoprofil zeigt. Daher gilt die derzeitige Standardtherapie bestehend aus zwei Zyklen ABVD gefolgt von einer involved-site [170] Strahlentherapie mit einer Dosis von 20 Gy auch für ältere Patient\*innen, sofern aufgrund von Komorbiditäten keine Kontraindikationen gegen eine solche Behandlung bestehen [44], [104].

**Zu den Empfehlungen 8.3. und 8.4.***Therapie älterer Patient\*innen mit einem HL in intermediären Stadien*

Das in der Therapie jüngerer HL-Patient\*innen 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 [119], [120]. Die Standardtherapie für jüngere Erwachsene mit HL in intermediären Stadien, bestehend aus zwei Zyklen BEACOPP<sub>eskaliert</sub> gefolgt von zwei Zyklen ABVD und einer IS-Strahlentherapie mit einer Dosis von 30 Gy, ist daher bei älteren Patient\*innen nicht anwendbar. Der derzeitige Standard bei über 60-jährigen Patient\*innen 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 [121]. Bleomycin sollte aufgrund einer deutlich erhöhten Rate an pulmonalen Komplikationen nicht über den zweiten Zyklus ABVD hinaus verabreicht werden. Im Falle eines Nicht-Ansprechens auf diese Therapie besteht eine alternative Behandlungsmöglichkeit in 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-Patient\*innen 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 [171].

**Zu Empfehlung 8.5.***Therapie älterer Patient\*innen mit einem HL in fortgeschrittenen Stadien*

Da bei älteren Patient\*innen aufgrund der damit verbundenen Toxizität die derzeitige Standardtherapie für jüngere Erwachsene mit fortgeschrittenem HL, bestehend aus einer Chemotherapie nach den BEACOPP<sub>eskaliert</sub>-Schema, nicht durchgeführt werden sollte, erhalten über 60-jährige mit fortgeschrittenem HL, sofern der Allgemeinzustand es zulässt, zwei Zyklen ABVD gefolgt von vier Zyklen AVD sowie einer lokalisierten Bestrahlung größerer Lymphomreste (> 1,5 cm). Eine Subgruppenanalyse der randomisierten internationalen Phase III ECHELON-1 Studie, zeigte bei Anwendung von 6 Zyklen BV-AVD gegenüber 6x ABVD in dem Kollektiv der Patient\*innen ≥60 Jahren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich 5-Jahres PFS (67.1% vs 61.6%) [169]. Durch Hinzunahme von BV traten im experimentellen Arm häufiger febrile Neutropenien (37% vs 17%) und periphere Neuropathie Grad 3/4 (18% vs 3%) auf, während pulmonale Toxizitäten seltener beobachtet wurden (2% vs 13%). Ähnliche Ergebnisse und



Schlussfolgerungen berichteten kürzlich auch die US-amerikanischen Autor\*innen einer systematischen Übersichtsarbeit zur Erstlinientherapie des HL bei älteren Patient\*innen [168] Bei Unverträglichkeit, Kontraindikationen oder unzureichender Effektivität von ABVD, AVD oder BV-AVD kann alternativ ist auch eine Therapie nach dem PVAG-Schema, gefolgt von einer lokalisierten Bestrahlung größerer Lymphomreste (> 1,5 cm), möglich [171], [121].

**Zu Empfehlung 8.7.**

*Therapie älterer Patient\*innen, die nicht für eine Anthrazyklin-basierte Polychemotherapie qualifizieren*

Patient\*innen, die aufgrund von Komorbiditäten nicht mit einer Anthrazyklin-basierten Polychemotherapie behandelt werden können, kann eine Anthrazyklin-freie Polychemotherapie mit einer Einzelsubstanz, zum Beispiel mit ChIVPP [172], [173] oder Einzelsubstanzen, zum Beispiel Gemcitabine oder Vinorelbine, gegebenenfalls in Kombination mit Kortikosteroiden, angeboten werden [168]. Bei lokalen Befällen kommt auch eine alleinige Strahlentherapie in Frage.

**8.1.2 Rezidivtherapie älterer Patient\*innen**

8.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei älteren Patient*innen (>60 Jahre) mit einem Rezidiv eines HL <b>kann</b> eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erfolgen, sofern der*die Patient*in dafür qualifiziert (in gutem körperlichem Zustand und keine Begleiterkrankungen) ist.	
	Starker Konsens	

8.9	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei älteren Patient*innen (>60 Jahre) mit einem Rezidiv eines HL, die nicht für eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation qualifizieren, <b>kann</b> eine palliative Therapie mit konventionellen Chemotherapeutika oder Pembrolizumab eingesetzt werden.  *CAVE: Zulassungsstatus beachten: Pembrolizumab ist aktuell 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.	
	Starker Konsens	

8.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei älteren Patient*innen (>60 Jahre) mit einem Rezidiv eines HL nach zwei vorherigen Therapieleitlinien <b>sollte</b> eine Therapie mit dem anti-PD1 Antikörper Pembrolizumab verabreicht werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[174]</a> ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊕⊖: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)	
	Starker Konsens	

8.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Bei älteren Patient*innen (>60 Jahre) mit einem Rezidiv eines HL <b>kann</b> eine palliative Strahlentherapie eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

### Zu den Empfehlungen 8.8, 8.9, 8.10 und 8.11

#### Therapie älterer Patient\*innen mit rezidiviertem HL

Die Behandlung älterer Patienten mit rezidiviertem HL richtet sich nach dem Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, Charakteristika der HL-Erkrankung sowie individuellen Patientenpräferenzen. Nur ein kleiner Anteil älterer Patient\*innen mit rezidiviertem HL qualifiziert für die Durchführung einer Hochdosisschemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und diese Behandlung wird nur sehr selten im Alter >70 Jahre durchgeführt. [\[175\]](#). Aktuelle Analysen legen nahe, dass zur Entscheidung bzgl. Durchführung einer ASZT bei Patient\*innen >60 Jahren die Berücksichtigung etablierter Komorbiditätsindices (Charlson, HCT-CI) sowie geriatrischer Mitbeurteilung hilfreich sind [\[176\]](#), [\[177\]](#)

Basierend auf dem aktuellen Zulassungsstatus der beim HL eingesetzten zielgerichteten Substanzen, ist bei fehlender Eignung für eine ASZT, zunächst eine palliative Therapie, zumeist mit konventionellen Chemotherapeutika wie Gemcitabine oder Bendamustin notwendig [\[178\]](#), [\[179\]](#). Nach zwei vorherigen Therapielinien sind sowohl Pembrolizumab als auch Brentuximab vedotin auch ohne vorherige ASZT zugelassen. Basierend auf den Daten der randomisierten Phase III KEYNOTE-204 Studie, sollte bei fehlenden Kontraindikationen bevorzugt Pembrolizumab zum Einsatz kommen [\[174\]](#). Da in dieser randomisierten Studie auch einige Patient\*innen in der zweiten Therapielinie eingeschlossen waren und sich für diese kleine Subgruppe keine Unterschiede hinsichtlich Verträglichkeit und Effektivität zeigten, erscheint der frühzeitige Einsatz von Pembrolizumab gerechtfertigt. In der Praxis wird daher diese zielgerichtete Substanz bereits häufig ohne zwischengeschaltete weitere Therapielinie eingesetzt. Da bei weniger als der Hälfte der Patient\*innen eine dauerhafte Remissions bzw. ein

Therapie-freies Intervall erzielt werden kann, ist in dieser Situation in der Mehrzahl der Fälle nicht von einem kurativen Therapiekonzept auszugehen. In einigen Fällen kommt – abhängig von bereits zuvor verabreichter Strahlentherapie und dem Befallsmuster – auch eine alleinige meist palliative Strahlentherapie in Frage.

## 8.2 Geschlechtsspezifische Therapieempfehlungen

8.12	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
<b>EK</b>	Es gibt keine Indikation zur geschlechterspezifischen Therapie beim erwachsenen HL-Patient*innen.	
	Starker Konsens	

### Zu Empfehlung 8.10.

Bei erwachsenen Patient\*innen unabhängig vom Geschlecht 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 geschlechterspezifischen Ansprechens auf die Therapie und der daraus erwachsenden Möglichkeit einer geschlechterspezifischen 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 [180]. 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)

8.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Patient*innen mit HIV-HL im frühen Stadium <b>sollten</b> , analog HIV-negativer Patient*innen, 2 Zyklen ABVD gefolgt von 20 Gy involved-site Strahlentherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence	<p>[44]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Behandlungsbedingte Mortalität</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)</p>	
	Starker Konsens	

8.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Bei Patient*innen mit HIV-HL im intermediären Stadium <b>sollten</b> 4 Zyklen BEACOPP <sub>basis</sub> oder 4 Zyklen ABVD, jeweils gefolgt von einer involved-site Strahlentherapie ad 30 Gy eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

8.15	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Bei Patient*innen mit HIV-HL im fortgeschrittenen Stadium <b>sollten</b> 6 Zyklen BEACOPP <sub>basis</sub> oder 6 bis 8 Zyklen ABVD, jeweils gefolgt von einer lokalisierten Strahlentherapie größerer (>1,5 cm) Lymphomreste eingesetzt werden.	
	Konsens	

8.16	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Patient*innen mit einem Rezidiv eines HIV-HL <i>sollte</i> , analog HIV-negativer Patient*innen, eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erfolgen, sofern der*die Patient*in dafür qualifiziert.	
Level of Evidence	<a href="#">[181]</a> , <a href="#">[182]</a> , <a href="#">[183]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: Behandlungsbedingte Mortalität	
	Starker Konsens	

### Einführung

Das HL zählt zu den häufigsten nicht AIDS-definierenden Malignomen. Die Inzidenz ist bei Personen mit HIV-Infektion (PLWH) um das 10-17-fache erhöht [\[184\]](#), [\[185\]](#), [\[186\]](#), [\[187\]](#). In der Deutschen HIV-Lymphom-Kohorte waren HL bei Personen mit stabiler Immunsituation (HIV-RNA 12 Monate sowie CD4-Zellen > 200/μl) ebenso häufig wie NHL [\[188\]](#). Das Risiko für die Entwicklung eines HL nimmt bei CD4-Zellen < 200/μl deutlich zu [\[189\]](#), [\[185\]](#), [\[186\]](#) und insbesondere bei avirämischen PLWH geht der Diagnose eines HL ein Abfall der CD4-Zellen innerhalb der vorherigen 12 Monate voraus [\[190\]](#). Im Vergleich zu HIV-negativen Personen weisen Patient\*innen mit HIV-assoziiertem HL (HIV-HL) häufiger fortgeschrittene Stadien, B-Symptome und einen Extranodalbefall auf [\[191\]](#). Histopathologisch dominiert der gemischtzellige Subtyp, eine Assoziation mit dem Epstein-Barr Virus besteht in mehr als 90% der Fälle.

### Prognose

Unter moderner antiretroviraler Kombinationstherapie (cART) hat sich die Prognose des HIV-HL deutlich verbessert, sodass sich in vergleichenden retrospektiven Studien aus Europa in Bezug auf den HIV-Status keine Unterschiede mehr in den Überlebenszeiten zeigten [\[192\]](#), [\[193\]](#), [\[194\]](#). Gründe hierfür sind eine verminderte Rate an opportunistischen Infektionen und eine bessere Verträglichkeit der Chemotherapie, die 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, erfolgte die Therapie des HIV-HL in Anlehnung an bei HIV-negativen Patient\*innen etablierten Behandlungskonzepten.

### Frühe Stadien

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden 23 Patient\*innen mit frühen Stadien eines HIV-HL mit 2 Zyklen ABVD gefolgt von 30 Gy involved-field Radiotherapie (IFRT) behandelt. Die CR-Rate betrug 96% bei einem Gesamtüberleben (OS) nach 2 Jahren von 95.7% [\[195\]](#). Auch ohne Daten aus klinischen Studien bei PLWH erscheint in

Analogie zum Vorgehen bei HIV-negativen Patient\*innen anstelle einer IFRT mit 30 Gy eine IS-Strahlentherapie (IS-RT) mit einer Dosis von 20 Gy sinnvoll und gerechtfertigt.

### **Intermediäre Stadien**

Zur Therapie eines HIV-HL in intermediären Stadien gibt es nur sehr wenige Daten aus klinischen Studien. In der prospektiven deutschen Studie führten 4 Zyklen ABVD oder BEACOPP<sub>basis</sub> jeweils gefolgt von 30 Gy IFRT bei 14 Patient\*innen zu einem 2-Jahres-PFS von 88% und einem OS von 100%. Zum Einsatz von 2 Zyklen BEACOPP<sub>eskaliert</sub> gefolgt von 2 Zyklen ABVD („2+2“) oder von 2 Zyklen BEACOPP<sub>eskaliert</sub> bei positiver PET nach 2 Zyklen ABVD gibt es bei PLWH keine Erfahrungen [53], [28]. Ob bei negativer PET nach 4 Zyklen auf eine konsolidierende RT verzichtet werden kann, wurde bei Patient\*innen mit HIV-HL nicht untersucht.

### **Fortgeschrittene Stadien**

Einer retrospektiven Untersuchung zufolge führten 6 bis 8 Zyklen ABVD plus cART bei Patient\*innen mit HIV-HL (n=62) zu einer kompletten Remissions- (CR-) Rate von 87% und einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 76% [196]. Ein Langzeit-Follow-Up dieser Studie (mediane Nachbeobachtungszeit 9 Jahre) ergab eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach 14 Jahren von 65% [197]. In einer großen retrospektiven Kohortenstudie wurden 93 HIV-positive mit 131 HIV-negativen Personen mit HL verglichen, von denen sich 53% im Stadium III/IV und 38% im Stadium II befanden [193]. Patient\*innen im Stadium I-IIA erhielten 4 Zyklen, alle anderen 6 Zyklen ABVD. Nach 5 Jahren unterschieden sich die CR-Rate (74% vs 79%), das event-free survival (EFS) (59% vs 66%) und das Gesamtüberleben (81% vs 88%) zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

In die deutsche prospektive multizentrische Studie wurden 71 Patient\*innen in fortgeschrittenen Stadien eingeschlossen [195]. Die geplante Therapie bestand aus 6 bis 8 Zyklen BEACOPP<sub>basis</sub> gefolgt von einer lokalisierten Bestrahlung größerer Lymphomreste. Die CR-Rate betrug 86%, das 2-Jahres-PFS 88% und das 2-Jahres-OS 87%. Da drei der 4 Toxizitäts-bedingten Todesfälle (neutropenische Sepsis) nach dem 7. bzw. 8. Zyklus auftraten, sollte die Therapie auf 6 Zyklen begrenzt werden.

Zum Einsatz des BEACOPP<sub>eskaliert</sub>-Schemas liegen bei PLWH keine aussagekräftigen Erfahrungen vor, weshalb es außerhalb von Studien nicht eingesetzt werden sollte. Der Stellenwert der PET wurde im Rahmen einer Phase II-Studie (SWOG S0816) an 12 Patienten mit HIV-HL in fortgeschrittenen Stadien untersucht [198]. Bei negativer PET nach 2 Zyklen erfolgte die Gabe von weiteren 4 Zyklen ABVD, bei positiver PET nach 2 Zyklen wurden 6 Zyklen BEACOPP<sub>basis</sub> verabreicht. Elf der 12 Patient\*innen erwiesen sich als PET-negativ und erhielten 6 Zyklen ABVD, von denen 3 im weiteren Verlauf einen Erkrankungsprogress entwickelten mit einem PFS nach 2 Jahren von 83%. Als Grundlage für eine allgemeine Empfehlung einer Interim PET-basierten Therapie bei fortgeschrittenem HIV-HL reichen diese Daten nicht aus.

Die Kombination von Brentuximab vedotin (BV) mit AVD erwies sich in einer Phase I-Studie bei 6 Patient\*innen mit HIV-HL in den Stadien II-IV als gut machbar [199]. Allerdings wurden Personen, die eine ART mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ritonavir) benötigten ausgeschlossen und es liegen noch keine publizierten Ergebnisse zum Phase II Teil der Studie vor.

In Analogie zum Vorgehen im HIV-negativen Setting erfolgt nach abgeschlossener Chemotherapie eine Radiotherapie bei Patient\*innen in fortgeschrittenen Stadien eines HIV-HL nur bei PET-positiven Lymphomresiduen [200], [29].

**Rezidivtherapie**

Eine Hochdosischemotherapie (HDCT) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation ist bei PLWH gut durchführbar und stellt, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, im Fall eines HIV-HL-Rezidivs die Therapie der Wahl dar [201], [181], [182]. Zur Konsolidierung mit BV gibt es bei PLWH und Hochrisikorezidiv eines HL keine Erfahrungen. In Analogie zum Vorgehen bei HIV-negativen Patient\*innen kann angesichts der ungünstigen Prognose von Patient\*innen mit Rezidiv eines HIV-HL und Vorliegen von Hochrisikokriterien eine konsolidierende Therapie mit BV erwogen werden [202]. Bei Rezidiven nach HDCT sollten Nivolumab oder Pembrolizumab eingesetzt werden, deren Einsatz sich in Fallberichten und Fallserien auch bei PLWH als wirksam erwiesen hat [203], [204], [205]

**Zusammenfassend** erfolgt die Behandlung von Patient\*innen mit HIV-HL unter Berücksichtigung ihres Immunstatus stadienadaptiert und mit simultaner cART.

8.4 Therapieempfehlungen bei NLPHL

8.17	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Patient*innen mit einem NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren <b>sollen</b> ausschließlich strahlentherapeutisch behandelt werden.	
	Starker Konsens	

8.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Patient*innen mit einem NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren <b>soll</b> die involved-site Strahlentherapie (30 Gy) eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

8.19	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patient*innen mit einem NLPHL in frühen und mittleren Stadien (außer Stadium IA ohne Risikofaktoren), <b>sollen</b> entsprechend dem jeweiligen Stadium wie Patient*innen mit einem klassischen Hodgkin Lymphom behandelt werden (siehe auch Empfehlungen in den Kapiteln <a href="#">Kapitel 5</a> , <a href="#">Kapitel 6</a> und <a href="#">Kapitel 7</a> ).	
Level of Evidence	<p>[53], [59], [42], [36], [43], [60], [61], [79], [103], [39], [44], [62], [55], [80], [63], [75], [64], [76], [82], [104], [49], [106], [38], [23], [83], [105], [65], [66], [67], [68], [84], [86], [87], [77], [89], [37], [45], [48], [28], [122]</p> <p>⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖: Therapie früher Stadien: Gesamtüberleben, siehe Evidenztabelle</p> <p>⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖: Therapie früher Stadien: Progressionsfreies Überleben, siehe Evidenztabelle</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Therapie früher Stadien: Behandlungsbedingte Mortalität</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Therapie früher Stadien: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Therapie mittlerer Stadien: Gesamtüberleben</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Therapie mittlerer Stadien: Progressionsfreies Überleben</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Therapie mittlerer Stadien: Behandlungsfreie Mortalität</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Therapie mittlerer Stadien: Langzeitnebenwirkungen (Sekundärneoplasien)</p>	
	Starker Konsens	

8.20	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
<b>EK</b>	Patient*innen mit einem NLPHL in fortgeschrittenem Stadium <b>sollen</b> mit 4-6x PET-adaptiert eBEACOPP behandelt werden.	
	Starker Konsens	

8.21	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
<b>EK</b>	Alternativ <b>können</b> Patient*innen mit einem NLPHL in fortgeschrittenen Stadien mit einer Rituximab-haltigen Chemotherapie (z.B. R-CHOP) behandelt werden.	
	Konsens	



8.22	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Bei Patient*innen mit einem NLPHL, bei denen der Verdacht auf ein Rezidiv besteht, <b>soll</b> eine erneute Diagnosesicherung mittels Lymphknotenbiopsie erfolgen, da das Risiko für eine Transformation des NLPHL in ein aggressives Non-Hodgkin Lymphom besteht.	
	Starker Konsens	

8.23	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patient*innen mit einem rezidierten NLPHL <b>können</b> analog Patient*innen mit einem klassischen HL mit einer Hochdosismotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation behandelt werden (siehe auch Empfehlungen in <a href="#">Kapitel 9</a> ).	
Level of Evidence	[206] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: Behandlungsbedingte Mortalität	
	Konsens	

8.24	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Patient*innen mit einem rezidierten NLPHL <b>können</b> alternativ zu einer Hochdosismotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation mit Rituximab oder einem anderen anti-CD20-Antikörper oder einer konventionellen Chemotherapie therapiert werden.	
	Starker Konsens	

8.25	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Patient*innen mit einem lokalisierten Rezidiv eines NLPHL <b>können</b> alternativ zu einer Hochdosismotherapie 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 [207].

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 [208]. 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)* [23] kann jedoch eine weitere Reduktion des Bestrahlungsfelds erfolgen, so dass Patient\*innen 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 Patient\*innen mit neu diagnostiziertem NLPHL in frühen und mittleren Stadien analog dem cHL therapiert [209], [210]. Patienten mit einem NLPHL in fortgeschrittenen Stadien können mit sehr guten Therapieergebnissen mit einer PET-2-gesteuerten Therapie mit 4 bzw. 6 Zyklen BEACOPP<sup>eskaliert</sup> behandelt werden [209], [211]. Alternativ kann vor dem Hintergrund der konsistenten Expression von CD20 auf den Lymphom-Zellen eine Rituximab-haltige Chemo-Immun-Therapie durchgeführt werden. In erster Linie kommt hier das R-CHOP-Protokoll in Frage [212], [213].

#### **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 [207]. 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 [214].

Analog zum cHL besteht die Standardtherapie bei ausgedehnten Rezidiven in einer Hochdosismethotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. Belastbare Daten hierzu gibt es jedoch aufgrund fehlender prospektiver Studien oder Subgruppenanalysen, in welche ausschließlich an einem NLPHL erkrankte Patient\*innen 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 [215], [216], [217]. 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 [218].

## 8.5 Therapie des Hodgkin Lymphoms bei schwangeren Patientinnen

8.26	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Während der gesamten Schwangerschaft <b>soll</b> eine enge Kooperation der interdisziplinären Fachexpert*innen erfolgen (insbesondere Gynäkolog*innen/Geburtshelfer*innen, Neonatolog*innen und Onkolog*innen).	
	Starker Konsens	

8.27	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Aufgrund der hohen Risiken (z.B. fetale Fehlbildungen) <b>sollte</b> 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.	

8.28	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Ist die Therapie des Hodgkin Lymphoms im ersten Trimenon indiziert, <b>sollen</b> mit der Patientin im Rahmen einer individuellen Risiko-/Nutzenanalyse für Mutter und Fetus die vorhandenen Optionen diskutiert werden.	
	Starker Konsens	

8.29	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Patientinnen, bei denen das Hodgkin Lymphom im zweiten oder dritten Trimenon diagnostiziert wurde, <b>kann</b> prinzipiell eine Chemotherapie verabreicht werden. Es <b>soll</b> individuell, im engen Austausch mit interdisziplinären Fachexpert*innen, geprüft werden, ob ein Zuwarten bis zur Entbindung unter engmaschiger klinischer Kontrolle eine Option darstellt.	
	Starker Konsens	

8.30	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Die Dosis der Chemotherapeutika <b>sollte</b> an das aktuelle Gewicht der Patientin angepasst werden.	
	Starker Konsens	

8.31	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Frühgeburtlichkeit, insbesondere vor 32 SSW, <b>sollten</b> vermieden werden.	
	Starker Konsens	

8.32	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Eine Chemotherapie <b>sollte</b> spätestens zwischen der 35. und 37. Schwangerschaftswoche beendet werden, bzw. 2 Wochen vor Entbindung.	
	Starker Konsens	

8.33	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	In der Schwangerschaft <b>sollte</b> auf Strahlentherapie verzichtet werden.	
	Starker Konsens	

8.34	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Patientinnen, die eine Chemotherapie während der Schwangerschaft erhalten, <b>können</b> die konsolidierende Bestrahlung nach der Entbindung erhalten. Zwischen Abschluss der Chemotherapie und Beginn der Bestrahlung sollten nicht mehr als 12 Wochen liegen.	
	Starker Konsens	

8.35	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Bei schwangeren Patientinnen mit einem Hodgkin Lymphom <b>soll</b> ein engmaschiges geburtshilfliches Monitoring erfolgen, d.h. es <b>sollte</b> 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 Gynäkolog\*innen, Geburtshelfer\*innen, Neonatolog\*innen und Hämato-Onkolog\*innen erfolgen. 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 [219], [220]. 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 [221]. Auch Magnetresonanztomographien, vor allem solche mit Kontrastmittelunterstützung werden während der Schwangerschaft nicht empfohlen [222].

#### 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 [220]. 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) [222]. Auch hier hat die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gynäkolog\*innen, Geburtshelfer\*innen, Neonatolog\*innen und Hämatolog\*innen 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 Patient\*innen das ABVD-Schema [219], [220], [223], [224]. Im Zusammenhang mit diesem Protokoll kommt es nur selten zu schweren infektiösen Komplikationen oder einer ausgeprägten Hämato-toxizität, 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<sub>eskaliert</sub>-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 [224], [223]. 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 Patient\*innen 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% [224]. 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 [\[223\]](#).

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

Autor\*innen der Hintergrundtexte: **Bastian von Tresckow**, Sarah Gillessen, Michael Fuchs, Horst Müller, Christian Baues, Julia Meißner

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).

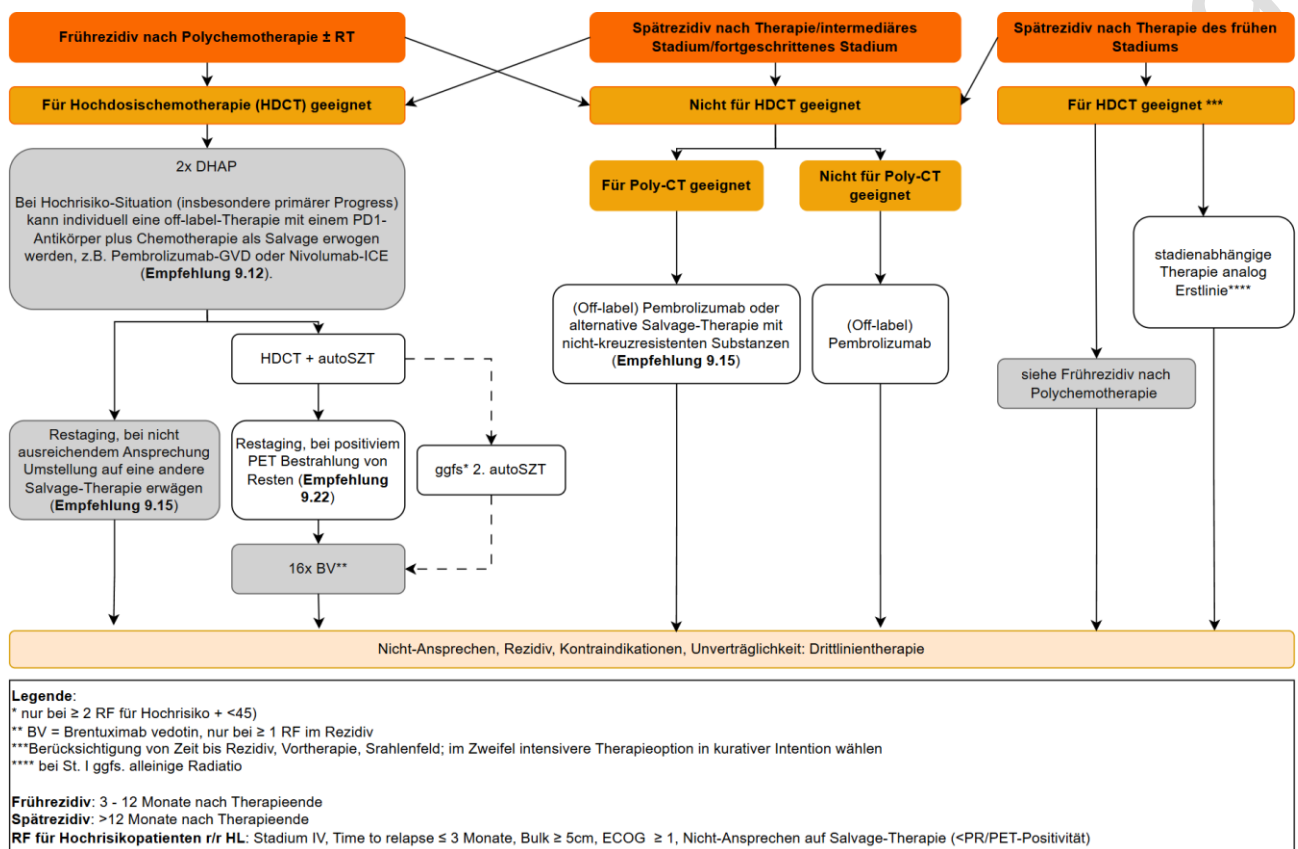


Abbildung 2: Therapiealgorithmus Rezidivtherapie



### 9.1.1 PET/CT zur Diagnostik des Rezidivs

9.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Diagnose und Stadienbestimmung eines rezidierten oder refraktären Hodgkin Lymphoms <b>soll</b> eine diagnostische CT mit Kontrastmittel und eine PET/CT durchgeführt werden.	
Level of Evidence	[20], [24], [225], [14] ⊕⊕⊕⊖: Sensitivität ⊕⊕⊕⊖: Spezifität	
	Starker Konsens	

9.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wenn mittels CT oder PET/CT ein rezidiertes oder refraktäres Hodgkin Lymphom festgestellt wird, <b>soll</b> eine histologische Sicherung angestrebt werden (siehe auch <a href="#">Kapitel 3</a> ).	
Level of Evidence	[226], [227], [225], [228] ⊕⊕⊕⊖: Sensitivität ⊕⊕⊕⊖: Spezifität	
	Starker Konsens	

9.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>O</b>	Wenn bei Rezidiv- oder Persistenzverdacht eines Hodgkin Lymphoms im PET/CT keine histologische Sicherung erfolgen kann, <b>können</b> in Abwägung gegen den Therapiebedarf Verlaufs-PET/CT-Untersuchungen durchgeführt werden.	
Level of Evidence	[226], [227], [225], [229], [230], [228] ⊕⊕⊕⊖: Sensitivität ⊕⊕⊕⊖: 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 [20], [24], [14] (siehe auch „Diagnostik und Stadieneinteilung“ Kapitel 3.4.1 “). 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 “). 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 Patient\*innen 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 Patient\*innen führten zu dem Ergebnis, dass nur 10 von 21 Patient\*innen ein persistierendes oder rezidiertes Hodgkin Lymphom hatten. Die anderen Biopsien hatten Fibrose oder benigne Ursachen zum Ergebnis [228]. In einer kleineren prospektiven Studie mit 36 Hodgkin Lymphom Patient\*innen wurde nach Abschluss der Therapie alle vier bis sechs Monate eine PET/CT durchgeführt. Ein\*e Patient\*in 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 [226]. In einer weiteren großen, prospektiven Studie mit 160 Hodgkin Patient\*innen erhielten die Teilnehmer\*innen 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 [230]. Eine retrospektive Analyse berichtete von 94 Patient\*innen mit Hodgkin Lymphom mit negativer PET/CT bei Behandlungsabschluss, bei denen in der Nachsorge Follow-up PET/CT-Untersuchungen durchgeführt wurden [225]. Bei 18 asymptomatischen Patient\*innen wurden im Verlauf positive PET/CT-Befunde erhoben, es wurde aber nur bei einem Drittel der Fälle ein Rezidiv oder Zweitmalignom diagnostiziert. Bei 27 Patient\*innen 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 Patient\*innen mit Hodgkin Lymphom in kompletter Remission evaluiert. Aufgrund der hohen Zahl an falsch positiven Befunden war der positiv prädiktive Wert des PET/CTs hier nur 23% [227]. In einer dritten retrospektiven Analyse mit ähnlichem Ansatz wurden 134 Patient\*innen 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 [229]. Eine weitere retrospektive Analyse von 161 Patient\*innen 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% [231].

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich die PET/CT grundsätzlich zur früheren Erkennung eines Rezidivs sowohl bei klinisch unauffälligen Patient\*innen als auch bei Patient\*innen mit klinisch vermutetem Rezidiv eignet. Sowohl Anzahl der durch die PET/CT früher erkannten Rezidive als auch der positive prädiktive Wert der PET/CT schwankten 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 [227]. 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 [127], [232] sollte daher eine histologische Sicherung erfolgen. Falls dies nicht möglich ist (z.B. vitale Gefährdung des\*der Patient\*in 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 [226].

### 9.1.2 PET/CT vor Hochdosismotherapie mit autologer Transplantation

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom <b>soll</b> nach der Salvage-Therapie vor der autologen Transplantation eine PET/CT zur Einschätzung der Prognose durchgeführt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[13]</a> , <a href="#">[233]</a> ⊕⊕⊕⊖: Sensitivität ⊕⊕⊕⊖: Spezifität	
	Starker Konsens	

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine positive PET/CT vor der geplanten autologen Transplantation <b>soll</b> weder zu einem Abbruch der Transplantationsstrategie führen, noch Grundlage für einen Wechsel auf eine allogene Transplantation sein.	
Level of Evidence	<a href="#">[233]</a> , <a href="#">[234]</a> , <a href="#">[235]</a> ⊕⊕⊕⊖: Sensitivität ⊕⊕⊕⊖: Spezifität	
	Starker Konsens	

### Zu den Empfehlungen 9.4. und 9.5.

Viele Daten zeigen, dass Patient\*innen mit positiver PET/CT vor Transplantation ein schlechteres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben haben, als Patient\*innen 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 Patient\*innen mit positiver und 87% bei Patient\*innen mit negativer funktioneller Untersuchung. Patient\*innen mit partieller Remission im CT konnten durch die funktionelle Untersuchung in zwei Gruppen eingeteilt werden: Patient\*innen mit negativem Ergebnis hatten ein ähnliches Gesamtüberleben nach drei Jahren (80%) wie Patient\*innen mit kompletter Remission (90%), wohingegen Patient\*innen mit positiver Untersuchung deutlich schlechter abschnitten (65%) [236]. Eine große Analyse bei Patient\*innen nach ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) Salvage-Therapie zeigte ähnliche Ergebnisse mit einem 5-Jahres ereignisfreien Überleben von 31% bei Patient\*innen mit positiver funktioneller Untersuchung und 75% bei Patienten mit negativer Untersuchung [237]. Eine kleinere Serie von 24 Patient\*innen 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 Patient\*innen [238]. Schot et al. berichteten, dass die PET/CT-Ergebnisse nach Salvage-Therapie unabhängige Risikofaktoren zur Prädiktion des Therapieergebnisses bei 101 Patient\*innen waren. Es waren allerdings nur 23 Hodgkin Lymphom Patient\*innen in der Analyse enthalten [239]. In einer Analyse von 76 Hodgkin Lymphom Patient\*innen mit PET/CT nach Salvage-Therapie rezidierten nach autologer Transplantation 11 von 20 PET/CT-positiven und 14 von 56 PET/CT negativen Patient\*innen. 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 [240]. In einer größeren retrospektiven Analyse mit 111 Hodgkin Lymphom Patient\*innen, 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 [234]. In einer prospektiven Studie, welche die Evaluation einer Zweitlinien-Salvagetherapie mit nicht-kreuzresistenter Chemotherapie zum Ziel hatte, erhielten Patient\*innen 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. Patient\*innen, 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 Patient\*innen [235]. Ein systematisches Review zeigte ebenfalls die prognostische Bedeutung der PET/CT vor autologer Transplantation [241]. Schließlich bestätigte sich in einer großen, internationalen Validierungsstudie mit 389 Patient\*innen 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 [233]. Zusammenfassend soll der PET/CT-Status vor Hochdosischemotherapie und autologer Transplantation erhoben werden, um in Kombination mit anderen Risikofaktoren das Risikoprofil der\*des individuellen Patient\*in zu bestimmen. Bei Hochrisikopatient\*innen sollte eine Konsolidierungstherapie nach der Hochdosischemotherapie (siehe auch [Kapitel 9.2.1.4](#)) 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 [233] zeigten die fünf Risikofaktoren Stadium IV bei Rezidiv, primärer Progress (Rezidiv  $\leq 3$  Monate),

ECOG  $\geq 1$ , Bulk  $\geq 5\text{cm}$  und schlechtes Ansprechen auf die Salvagetherapie einen ähnlichen Einfluss auf das PFS in der multivariaten Analyse. Da auch ein großer Anteil der Patient\*innen mit positiver PET/CT nach der Salvagetherapie geheilt werden kann [234], [235] 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	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Patient*innen mit rezidiertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom <i>sollte</i> zur Abklärung des Remissionsstatus bei vorher positivem Befund nach der autologen Transplantation eine PET/CT durchgeführt werden.	
Level of Evidence	[242], [243] ⊕⊕⊕⊕: Sensitivität ⊕⊕⊕⊕: Spezifizität	
	Starker 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 Lymphom Patient\*innen mit PET/CT einen Monat nach autologer Transplantation berichtet [243]. 13 Patient\*innen hatten eine positive PET/CT. Das progressionsfreie Überleben bei Patient\*innen mit negativer PET/CT war beim letzten Follow-up-Termin 72,9% gegenüber 0% bei Patient\*innen mit positiver PET/CT. Das Gesamtüberleben betrug 95,8% gegenüber 49,8%. Die Patient\*innen 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 [242]. Es waren allerdings nur 30 Patient\*innen 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. Ferner bietet sich der Analogie-Schluss zur Erstlinientherapie an, wo die PET/CT in mittleren und fortgeschrittenen Stadien evidenzbasiert zur Entscheidung über eine Bestrahlung bei PET-

positiver, partieller Remission eingesetzt wird (siehe [Kapitel 6.2](#) und [Kapitel 7.2](#)). Eine PET/CT sollte daher zum Restaging nach autologer Stammzelltransplantation erfolgen.

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](#)), 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 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patient*innen bis 60 Jahre ohne schwere Begleiterkrankungen <b>sollen</b> bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.	
Level of Evidence	<a href="#">[206]</a>  ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Behandlungsbedingte Mortalität	
	Starker Konsens	

9.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Patient*innen über 60 Jahre in gutem körperlichem Zustand und ohne schwere Begleiterkrankungen <b>können</b> bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.	
	Starker Konsens	

9.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Patient*innen mit spätem Rezidiv (mindestens ein Jahr) nach autologer Transplantation <b>können</b> mit einer zweiten autologen Transplantation behandelt werden.	
	Starker Konsens	

#### Zu Empfehlung 9.7.

Zwei randomisierte Studien [244], [245], die auch in einem systematischen Review meta-analysiert wurden [206], zeigten eine Überlegenheit der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie beim rezidierten 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) [244]. Die zweite Studie (HD-R1) wurde von der German Hodgkin Study Group (GHSG) gemeinsam mit der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) durchgeführt. Patient\*innen 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 Patient\*innen zeigte, dass chemosensitive Patient\*innen von der Hochdosischemotherapie profitieren (freedom from treatment failure [FFTF] nach drei Jahren 55% gegenüber 34%) [245].

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 rezidierten oder progredienten Hodgkin Lymphom wurden nur Patient\*innen bis 60 Jahre eingeschlossen [244], [245], [246]. Für Patient\*innen über 60 gibt es keine prospektiven Daten. Es sollen daher Patient\*innen bis 60 Jahre mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt werden. Patient\*innen mit schweren Begleiterkrankungen wurden aus den Studien ausgeschlossen. Daher gilt diese Empfehlung nur für Patient\*innen 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 Patient\*innen (>60 Jahre) grundsätzlich einer

Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation unterzogen werden. Eine monozentrische, retrospektive Analyse verglich die Therapieergebnisse der autologen Stammzelltransplantation von Patient\*innen mit rezidiertem oder progredientem Hodgkin-Lymphom über und unter 60 Jahre [247]. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren war 88% in der Gruppe der älteren und 84% in der Gruppe der jüngeren Patient\*innen wobei es nicht zu transplantationsassoziierten Todesfällen kam. Dahingegen berichtete eine größere, ebenfalls retrospektive Analyse der GHSG von einem im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie unzureichendem Therapieergebnis der Hochdosistherapie bei älteren Patient\*innen [248]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer gründlichen Indikationsprüfung der Hochdosistherapie bei älteren Patient\*innen unter Berücksichtigung des biologischen Alters und der Begleiterkrankungen. Sorgfältig ausgewählte Patient\*innen über 60 Jahre können mit einer autologen Stammzelltransplantation behandelt werden.

**Zu Empfehlung 9.9.**

In einer retrospektive Analyse von 40 Lymphom-Patient\*innen, die eine zweite autologe Stammzelltransplantation erhielten, war die behandlungsassoziierte Mortalität an Tag 100 11% und progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach 5 Jahren je 30% [249]. In der Analyse waren 21 Hodgkin Lymphom Patient\*innen enthalten; es konnten keine Unterschiede zwischen den Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphom Patient\*innen ermittelt werden. Patient\*innen, die eine zweite Transplantation binnen eines Jahres nach der ersten erhielten, hatten ein unterlegenes 5-Jahres progressionsfreies Überleben (0%) gegenüber den Patient\*innen, 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 Patient\*innen mit spätem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation.

9.2.1.2

**Reinduktionschemotherapie (Salvage-Therapie) vor Hochdosischemotherapie bei einer autologen Transplantation**

9.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patient*innen <b>sollen</b> vor der Hochdosistherapie bei einer autologen Transplantation eine Reinduktionschemotherapie (Salvage-Therapie) erhalten.	
Level of Evidence	<div>[245]</div> <div>⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben</div> <div>⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben</div> <div>⊕⊕⊕⊖: Behandlungsbedingte Mortalität</div>	
	Starker Konsens	



9.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Als Reinduktions (Salvage)-Therapie-Schema <b>sollten</b> Patient*innen vor der Hochdosistherapie zwei Zyklen zeitintensiviertes DHAP erhalten.	
Level of Evidence	<a href="#">[250]</a> ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊕⊕: Nebenwirkungen	
	Starker Konsens	

9.12	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patient*innen <b>können</b> vor der Hochdosistherapie statt DHAP eine Salvage-Therapie mit einer alternativen Chemotherapie-Kombination (z.B. IGEV oder GDP) oder eine Antikörper-Chemotherapie-Kombination (off-label Therapie mit z.B. Pembrolizumab-GVD, Pembrolizumab-ICE, Nivolumab-ICE, Nivolumab-Brentuximab vedotin, Brentuximab vedotin-ICE oder Brentuximab vedotin-DHAP) erhalten.	
Level of Evidence	<a href="#">[251]</a> , <a href="#">[252]</a> , <a href="#">[253]</a> , <a href="#">[254]</a> , <a href="#">[255]</a> , <a href="#">[256]</a> , <a href="#">[257]</a> , <a href="#">[258]</a> , <a href="#">[259]</a> , <a href="#">[260]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben (Pembrolizumab-ICE, Nivolumab-ICE, Nivolumab-Brentuximab vedotin, Brentuximab vedotin-ICE, Brentuximab vedotin-DHAP) ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben (IGE, GDP) ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben (Pembrolizumab-GVD, Pembrolizumab-ICE, Nivolumab-ICE, Nivolumab-Brentuximab vedotin, Brentuximab vedotin-DHAP, IGEV, GDP) ⊕⊕⊕⊕: Behandlungsbedingte Mortalität (IGE) ⊕⊕⊕⊕: Unerwünschte Ereignisse (Pembrolizumab-GVD, Pembrolizumab-ICE, Nivolumab-ICE, Nivolumab-Brentuximab vedotin, Brentuximab vedotin-ICE, Brentuximab vedotin-DHAP, GDP) ⊕⊕⊕⊕: Unerwünschte Ereignisse (IGE) ⊕⊕⊕⊕: Lebensqualität (GDP) keine Daten: Behandlungsbedingte Mortalität (Pembrolizumab-GVD, Pembrolizumab-ICE, Nivolumab-ICE, Nivolumab-Brentuximab vedotin, Brentuximab vedotin-ICE, Brentuximab vedotin-DHAP, GDP), Lebensqualität (Pembrolizumab-GVD, Pembrolizumab-ICE, Nivolumab-ICE, Nivolumab-Brentuximab vedotin, Brentuximab vedotin-ICE, Brentuximab vedotin-DHAP, IGEV)	
	Starker Konsens	

9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patient*innen <b>sollten</b> , wenn sie durch die Salvage-Therapie mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreichen, transplantiert werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[246]</a> , <a href="#">[206]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität	
	Starker Konsens	

9.14	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
<b>EK</b>	Die Transplantation <b>soll</b> unter diesen Umständen zeitnah geschehen.	
	Starker Konsens	

9.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	<p>Patient*innen mit unzureichendem Ansprechen auf die Salvage-Therapie <b>können</b> vor Hochdosischemotherapie eine alternative Salvage-Therapie mit nicht-kreuzresistenten Substanzen erhalten (z.B. Brentuximab vedotin, Pembrolizumab, off-label-Kombinationstherapien mit Pembrolizumab-GVD, Pembrolizumab-ICE, Nivolumab-ICE, Nivolumab-Brentuximab vedotin, Brentuximab vedotin-ICE oder Brentuximab -DHAP). Ziel ist die konsolidierende Hochdosischemotherapie im Falle eines ausreichenden Ansprechens auf diese zweite Salvage-Therapie.</p> <p><b>*CAVE:</b> Brentuximab Vedotin ist in dieser Situation nur zugelassen, wenn eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt. Nivolumab ist nach einer ASCT und Behandlung mit Brentuximab Vedotin zugelassen. Pembrolizumab ist in diese Situation nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT nicht in Frage kommt, zugelassen.</p>	
Level of Evidence	<a href="#">[256]</a> , <a href="#">[257]</a> , <a href="#">[258]</a> , <a href="#">[259]</a> , <a href="#">[260]</a> , <a href="#">[251]</a> , <a href="#">[252]</a> , <a href="#">[261]</a> , <a href="#">[262]</a> , <a href="#">[263]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben (Pembrolizumab-ICE, Nivolumab-ICE, Nivolumab-Brentuximab vedotin, Brentuximab vedotin-ICE, Brentuximab vedotin-DHAP) ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben (Brentuximab vedotin, Pembrolizumab) ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben (Pembrolizumab-GVD, Pembrolizumab-ICE, Nivolumab-ICE, Nivolumab - Brentuximab vedotin, Brentuximab vedotin - DHAP) ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben (Brentuximab vedotin, Pembrolizumab)	

9.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
	<p>⊕⊕⊕⊕: Unerwünschte Ereignisse (Pembrolizumab-GVD, Pembrolizumab-ICE, Nivolumab-ICE, Nivolumab-Brentuximab vedotin, Brentuximab-vedotin-ICE, Brentuximab vedotin-DHAP)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Unerwünschte Ereignisse (Brentuximab vedotin, Pembrolizumab)</p> <p>keine Daten: Behandlungsbedingte Mortalität, Lebensqualität</p>	
	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 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 Patient\*innen und unterschiedliche Populationen (z.B. rezidierte und refraktäre Patient\*innen) 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 Patient\*innen der folgenden Hochdosischemotherapie zuführen zu können (vgl. auch Empfehlung und Hintergrundtext 9.12). 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 [\[250\]](#) und wurde in der randomisierten HD-R2-Studie als Standard-Salvage-Therapie eingesetzt [\[246\]](#). 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%) [253]. Es wird als alternatives Schema empfohlen. Auch das GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin)-Schema scheint ein günstiges Risiko/Nebenwirkungsprofil aufzuweisen [254], [255]. International wird basierend auf mehreren Phase II Studien [252], [251], [256] auch Brentuximab vedotin, ggf. gefolgt von einer weiteren Polychemotherapie als Salvagetherapie verwendet.

Neuere Phase-II-Studien kombinierten die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab im Salvage-Setting mit Chemotherapie oder Brentuximab Vedotin. Diese Kombinationen erzielten beeindruckende Ansprech- und PFS-Daten bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil. Exemplarisch seien hier die Daten der Kombination mit Pembrolizumab und GVD genannt. Hier wurden 39 Patient\*innen eingeschlossen (41% davon mit primär refraktärer Erkrankung) und mit 2 Zyklen (31 Patient\*innen) bis 4 Zyklen (8 Patient\*innen) Pembrolizumab-GVD behandelt. Höhergradige Nebenwirkungen traten relativ selten auf (Grad 3 Nebenwirkungen: Transaminitis bei 4, Neutropenie bei 4, Mukositis bei 2, Thyreoiditis bei 1 und Ausschlag bei 1 Patient\*in). Unter 38 auswertbaren Patient\*innen war die Ansprechrate 100% und die Komplettremissionsrate 95%. Eine konsolidierende Hochdosistherapie wurde bei 36 Patient\*innen (95%) durchgeführt und alle 36 Patient\*innen waren nach einem medianen follow-up von 13,5 Monaten in Remission [257]. Die hohen Remissionsraten auch bei Patient\*innen mit primär refraktärer Erkrankung (41% der Patient\*innen in dieser Studie) legen einen Einsatz von Pembrolizumab-GVD oder anderen Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen besonders in dieser schwer zu behandelnden Patient\*innengruppe mit schlechter Prognose nahe. Es gibt aber keine randomisierten Studien mit Antikörper-basierten Kombinationen im Rezidiv des Hodgkin Lymphoms und weder Nivolumab/Pembrolizumab noch Brentuximab vedotin sind in Deutschland als Ersttherapie im Rezidiv zugelassen. Ferner gibt es zunehmend Hinweise, dass der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren vor Hochdosistherapie mit einem erhöhten Risiko von teilweise schweren Engraftment-Syndromen nach der autologen Transplantation vergesellschaftet ist [264], [258]. Auf diese Nebenwirkungen muss daher bei Auswahl dieser Therapieoption besonderes Augenmerk gelegt werden.

### **Zu Empfehlung 9.13.**

In der HD-R2-Studie [246] zeigte sich, dass auch Patient\*innen, die nach der Salvage-Therapie mittels CT-basiertem Restaging nur eine partielle Remission oder eine Krankheitsstabilisierung erreichten, sehr gute Ergebnisse mit der autologen Transplantation erzielten. Patient\*innen, die mindestens eine partielle Remission nach der Salvagetherapie erreichen, sollten daher zeitnah mit der Hochdosischemotherapie behandelt und autolog transplantiert werden. Für Patient\*innen mit unzureichendem Ansprechen unter Salvage-Therapie sollte ein individuelles Vorgehen gewählt werden (vgl. auch Empfehlung 9.15).

### **Zu Empfehlung 9.15.**

Es gibt keinen Standard, wie Patient\*innen therapiert werden sollen, die auf eine Salvage-Therapie ein unzureichendes Ansprechen erreichen. Eine mögliche Strategie ist die Gabe einer zweiten Salvage-Therapie vor Hochdosistherapie bestehend aus nicht kreuzresistenten Substanzen [235], [265], [266] (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)) oder eine Antikörper-basierte Monotherapie mit Pembrolizumab [174] oder Brentuximab vedotin [263], oder off-label Kombinationen wie Pembrolizumab-GVD [257], Pembrolizumab-ICE [258], Nivolumab-ICE [259], Nivolumab-Brentuximab vedotin [260], Brentuximab vedotin-ICE [251], [252] oder Brentuximab vedotin-DHAP [256]. Im historischen Vergleich der verschiedenen Phase-II-Studien werden mit Kombinationen von anti-PD1-Antikörpern (Pembrolizumab, Nivolumab) plus Chemotherapie die höchsten Remissionraten erreicht [258], [259], [257]. Ziel ist dann eine konsolidierende Hochdosistherapie bei Ansprechen durchzuführen, die möglichst wenig verzögert werden sollte. Die Durchführbarkeit und die Effektivität der konsolidierenden Hochdosistherapie bei Patient\*innen mit chemotherapie-refraktärer Erkrankung, die dann durch die Gabe einer alternativen Salvage-Chemotherapie eine Remission erreichen, wurde in einer prospektiven Phase II-Studie mit konventioneller Therapie gezeigt (Wechsel auf GVD nach ICE [267]). Eine neuere, retrospektive Analyse mit 78 Patient\*innen zeigte ferner hohe PFS-Raten bei Einsatz eines Checkpoint-Inhibitors als zweite Salvage-Therapie (allein oder in Kombination mit Chemotherapie) vor Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation [268]: Nach einem medianen Follow-up von 19,6 Monaten, war das 18-Monats PFS 81% (95% CI, 69-89) und das 18-Monats OS 96% (95% CI, 87-99). Daher sollte die konsolidierende Hochdosistherapie in diesem Setting bei ausreichendem Ansprechen auf eine zweite Salvage-Therapie durchgeführt werden. Es gibt zunehmend Hinweise, dass der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren vor Hochdosistherapie mit einem erhöhten Risiko von teilweise schweren Engraftment-Syndromen vergesellschaftet ist [258], [264], [258]. Auf diese Nebenwirkungen muss daher bei Auswahl dieser Therapieoption besonderes Augenmerk gelegt werden.

### 9.2.1.3 Hochdosischemotherapie bei einer autologen Transplantation

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patient*innen <b>sollen</b> im Rahmen einer Hochdosischemotherapie vor der autologen Transplantation mit dem BEAM (BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) Schema behandelt werden.	
Level of Evidence	[244], [245] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: Behandlungsbedingte Mortalität	
	Starker Konsens	

9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Hochrisiko-Patient*innen <b>können</b> 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 <a href="#">Kapitel 9.2.1.4</a> ).	
Level of Evidence	<a href="#">[234]</a> , <a href="#">[269]</a> , <a href="#">[270]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Langzeitnebenwirkungen	
	Starker Konsens	

#### Zu Empfehlung 9.16.

Zwei randomisierte Studien zeigten eine Überlegenheit der Hochdosisschemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie beim rezidierten 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 im Bezug auf ereignisfreies Überleben als überlegen heraus (53% gegenüber 10% nach drei Jahren) [\[244\]](#). 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-Hochdosisschemotherapie und autologer Stammzelltransplantation randomisiert. Die Endauswertung mit 144 auswertbaren Patient\*innen zeigte, dass chemosensitive Patient\*innen von der Hochdosisschemotherapie profitieren (freedom from treatment failure [FFTF] nach drei Jahren 55% gegenüber 34%) [\[245\]](#).

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]) [\[271\]](#) oder Etoposid plus Melphalan [\[272\]](#) ausgewichen werden.

#### Zu Empfehlung 9.17.

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 [269], [270]. 150 Hochrisiko-Patient\*innen (primär refraktäre Erkrankung oder  $\geq 2$  der folgenden Risikofaktoren beim ersten Rezidiv: Frührezidiv, Stadium III oder IV bei Rezidiv, Rezidiv in zuvor bestrahltem Bereich) und 95 Patient\*innen mit intermediärem Risiko (ein Risikofaktor bei Rezidiv) wurden mit Einzel- oder Doppeltransplantation behandelt. Hochrisikopatient\*innen 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. Patient\*innen mit intermediärem Risiko wurden mit BEAM konditioniert. In der intent-to-treat Analyse war das 5-Jahres-Gesamtüberleben 85% für Intermediär- und 57% für Hochrisikopatient\*innen. Das Therapieergebnis bei Hochrisikopatient\*innen ist damit deutlich besser als historische Vergleichsdaten. Hochrisiko-Patient\*innen scheinen also von der Doppeltransplantation zu profitieren [269]. Es gibt dafür allerdings keine Evidenz aus randomisierten Studien. Die vergleichsweise guten Ergebnisse mit der Doppeltransplantation blieben auch im Langzeitverlauf stabil [270] und wurden in einer großen, retrospektiven Analyse bestätigt [234]. In der AETHERA-Studie zur Konsolidierung mit Brentuximab vedotin wurden auch einige Patient\*innen mit Doppelhochdosistherapie behandelt, so dass bei Höchstisikopatient\*innen 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-Patient\*innen geeignet. Eine neuere, größere Analyse [233] mit dem Ziel der Identifizierung von Risikofaktoren ermittelte folgende Faktoren: Stadium IV bei Rezidiv, primärer Progress (Rezidiv  $\leq 3$  Monate), ECOG  $\geq 1$ , Bulk  $\geq 5$ cm und schlechtes Ansprechen auf die Salvagetherapie, wobei 3 bis 5 Risikofaktoren eine Gruppe mit ganz besonders hohem Risiko definieren (siehe auch [Kapitel 9.2.1.4](#)).

### 9.2.1.4 Konsolidierungstherapie nach (erster) Transplantation bei Hochrisikopatient\*innen

9.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patient*innen mit Hochrisiko-Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms <b>sollten</b> eine Konsolidierungstherapie (Doppelhochdosis und/oder Brentuximab vedotin) erhalten.	
Level of Evidence	<a href="#">[252]</a> , <a href="#">[273]</a> ⊕⊕⊖⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Nebenwirkungen	
	Starker Konsens	

9.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patient*innen mit Hochrisiko-Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms mit mindestens 2 Risikofaktoren <b>sollen</b> eine Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin erhalten.	
Level of Evidence	<a href="#">[252]</a> , <a href="#">[273]</a> ⊕⊕⊖⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Nebenwirkungen	
	Starker Konsens	

9.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Nach (Doppel-)Hochdosischemotherapie <b>sollte</b> eine konsolidierende Bestrahlung von Resten erfolgen.	
Level of Evidence	<a href="#">[246]</a> ⊕⊕⊖⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊖⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊕⊖: Nebenwirkungen	
	Starker Konsens	



### Zu Empfehlung 9.18. und 9.19.

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  $\leq 3$  Monate) mit einem schlechten Therapieergebnis vergesellschaftet war. Die aktuellste Analyse zu diesem Thema identifizierte aus den Daten von 1045 Hodgkin Lymphom Patient\*innen ein Stadium IV bei Rezidiv, primären Progress (Rezidiv  $\leq 3$  Monate), ECOG  $\geq 1$ , Bulk  $\geq 5$ cm und schlechtes Ansprechen auf die Salvagetherapie als unabhängige Risikofaktoren [233] 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 Patient\*innen 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 [252] 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 Patient\*innen 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 Patient\*innen 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 [233] 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  $\leq 3$  Monate), ECOG  $\geq 1$ , Bulk  $\geq 5$ cm und schlechtes Ansprechen auf die Salvagetherapie einbezogen werden [233], 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 Patient\*innen in der Brentuximab vedotin-Gruppe und 37 Patient\*innen in der Kontrollgruppe nach 5 Jahren verstorben). Dies ist allerdings aufgrund des Cross-Overs der Placebo-Patient\*innen bei Rezidiv auch nicht zu erwarten, 86,5% der Patient\*innen 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) [273]. Insbesondere vor dem Hintergrund des bisher nicht gezeigten Überlebensvorteils ist es aber wichtig, dass Patient\*innen ausführlich über den möglichen Nutzen und mögliche Nebenwirkungen einer Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin aufgeklärt werden. Eine finale Analyse des Gesamtüberlebens ist für die Zukunft geplant [273]. Ob eine Vorthherapie mit Brentuximab vedotin im

Rahmen der Erstlinien- oder Salvage-Therapie sich auf den Effekt einer Brentuximab vedotin-Konsolidierung nach Hochdosistherapie auswirkt, lässt sich derzeit nicht abschließend beantworten. Bei Patient\*innen, die im Rahmen der Routine mit Brentuximab vedotin-Konsolidierung nach Hochdosistherapie behandelt wurden, zeigte sich aber in der retrospektiven AMAHRELIS-Kohorten-Studie kein nachteiliger Einfluss einer Brentuximab vedotin-Vorthherapie auf das PFS und OS von Patient\*innen, die nach einer Hochdosistherapie eine Brentuximab vedotin-Konsolidierung erhalten hatten [274]. Brentuximab vedotin ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient\*innen mit CD30+ Hodgkin Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation.

#### **Zu Empfehlung 9.20.**

In der großen, prospektiven HD-R2-Studie für Patient\*innen mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom erhielten Patient\*innen bei Vorliegen von Resten nach Therapieabschluss eine Bestrahlung, dies waren 10% der Gesamtpatienten [246]. Da Patient\*innen mit erneutem Rezidiv nach Therapie eine schlechte Prognose haben, sollten Patient\*innen mit Tumoresten nach Therapieabschluss eine konsolidierende Bestrahlung erhalten, um das Rezidivrisiko zu senken. In den aktuellen Leitlinien der International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) [23] 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\*der Patient\*in, um das Therapieansprechen festzustellen. Obligatorische Untersuchungen des Restagings enthalten:

- Anamnese
- Physikalische Untersuchung des\*der Patient\*in
- Labordiagnostik, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Differentialblutbild, Klinische Chemie (Gamma-GT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure), Alkalische Phosphatase (AP), Laktatdehydrogenase (LDH)
- Einmalige Computertomographie oder PET/CT (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

9.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Ausgewählte Patient*innen mit lokalisiertem Spätrezidiv ohne B-Symptome und in gutem Allgemeinzustand <b>können</b> alternativ zur autologen Transplantation mit Bestrahlung behandelt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[275]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben	
	Starker Konsens	

9.22	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patient*innen mit Spätrezidiv nach Therapie eines Hodgkin Lymphoms im frühen Stadium <b>können</b> alternativ zur autologen Transplantation mit konventioneller Chemotherapie behandelt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[276]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben	
	Starker Konsens	

9.23	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patient*innen mit Rezidiv nach alleiniger Bestrahlung <b>können</b> alternativ mit intensiver, konventioneller Chemotherapie und ggf. Bestrahlung von Resten behandelt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[277]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben	
	Starker Konsens	

9.24	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	<p>Patient*innen, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen <b>sollen</b> eine Therapie mit Pembrolizumab erhalten.</p> <p><b>*CAVE:</b> Zulassungsstatus beachten - KEYTRUDA (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.</p>	
Level of Evidence	<p>[174]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Unerwünschte Ereignisse</p>	
	Starker Konsens	

9.25	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	<p>Patient*innen, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen und deren Erkrankung nach einer Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor progredient ist, <b>sollten</b> mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden.</p>	
Level of Evidence	<p>[275], [178], [143], [278]</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Gesamtüberleben (für Bestrahlung, Josting et al. 2005)</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Nebenwirkungen (für Bestrahlung, Josting et al. 2005)</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Gesamtüberleben (für Gemcitabin, Santoro et al. 2000)</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Behandlungsbedingte Mortalität (für Gemcitabin, Santoro et al. 2000)</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Nebenwirkungen (für Gemcitabin, Santoro et al. 2000)</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Gesamtüberleben (für BV, Younes et al. 2012, Chen et al. 2016)</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Progressionsfreies Überleben (für BV, Younes et al. 2012, Chen et al. 2016)</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Nebenwirkungen (für BV, Younes et al. 2012, Chen et al. 2016)</p>	
	Starker Konsens	

9.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	<p>Patient*innen mit Rezidiv nach einer Brentuximab vedotin-Therapie, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, <b>sollten</b> mit einem anti-PD1-Antikörper* behandelt werden.</p> <p><b>*CAVE:</b> Zulassungsstatus beachten - KEYTRUDA (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.</p>	
Level of Evidence	<p><a href="#">[262]</a>, <a href="#">[279]</a></p> <p>⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Nebenwirkungen</p>	
	Starker Konsens	

#### Zu Empfehlung 9.21.

Josting und Kollegen untersuchten retrospektiv Behandlungserfolg und prognostische Faktoren bei 100 Patient\*innen mit Rezidiv oder Progress, die mit alleiniger Strahlentherapie behandelt wurden [\[275\]](#). B-Symptome, fortgeschrittenes Stadium bei Rezidiv/Progress und schlechter Karnofsky-Status waren ungünstige Risikofaktoren. Bei Patient\*innen mit lokalisertem Befall bei Rezidiv/Progress war die Dauer der ersten Remission ein signifikanter günstiger Risikofaktor. Eine alleinige Strahlentherapie kann bei Patient\*innen mit lokalisertem Spätrezidiv, die in gutem Allgemeinzustand sind und keine B-Symptome haben, in Betracht kommen. Dies gilt insbesondere für Patient\*innen, die im frühen Stadium eine alleinige Chemotherapie (z.B. im Rahmen der HD16-Studie) erhalten haben und ein spätes, lokalisiertes Rezidiv bekommen.

#### Zu Empfehlung 9.22.

In einer Analyse von 174 Patient\*innen aus den GHSG HD10+HD13-Studien für frühe Stadien mit Lymphomrezidiv wurde retrospektiv die Therapiestrategie einer Hochdosischemotherapie und autologen Stammzelltransplantation mit konventioneller Chemotherapie verglichen. Nach Adjustierung für Alter und einem Nachteil der Hochdosischemotherapie in der eher historischen HD10-Studie ergab sich kein Vorteil der Hochdosistherapie gegenüber der konventionellen Chemotherapie bezüglich des PFS nach Rezidiv (HR, 0,7; 95% CI, 0,3 bis 1,6; P = ,39). Daher ist eine konventionelle Chemotherapie eine Therapieoption bei Patient\*innen mit Spätrezidiv nach Therapie im frühen Stadium [\[276\]](#).

#### Zu Empfehlung 9.23.

Es gibt heute nur noch wenige Patient\*innen, 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 [277]. BEACOPP war in der multivariaten Analyse COPP/ABVD überlegen. Daher können Patient\*innen mit Rezidiv nach alleiniger Bestrahlung mit intensiver, konventioneller Chemotherapie und ggf. Bestrahlung von Resten behandelt werden. In der hier zitierten Analyse aus 2005 wurde nicht-PET-gesteuertes BEACOPP verwendet. Es sollten aber therapeutische Fortschritte in der Erstlinientherapie auf die hier beschriebene Situation übertragen und die aktuelle Standardtherapie gemäß Empfehlungen im fortgeschrittenen Stadium genutzt werden.

#### **Zu Empfehlung 9.24.**

In der randomisierten Phase III Keynote 204-Studie wurden Patient\*innen eingeschlossen, die entweder ein Rezidiv nach Hochdosistherapie hatten oder nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren [174]. Die Patient\*innen erhielten entweder Brentuximab vedotin oder Pembrolizumab jeweils alle drei Wochen für maximal zwei Jahre. 304 Patient\*innen wurden randomisiert und nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25,7 Monaten war das mediane PFS 13,2 Monate (95% CI 10,9-19,4) mit Pembrolizumab und 8,3 Monate mit Brentuximab (5,7-8,8, hazard ratio 0,65 [95% CI 0,48-0,88];  $p=0,0027$ ). Die Subgruppe der Patient\*innen über 65 Jahre war dabei relativ klein (27 Patient\*innen in der Pembrolizumab-Gruppe und 22 Patient\*innen in der Brentuximab vedotin-Gruppe), die Ergebnisse waren hier jedoch ähnlich, wie im Gesamtkollektiv der Studie. Die häufigsten Grad 3-5 Nebenwirkungen waren Pneumonitis (sechs [4%] von 148 Patient\*innen in der Pembrolizumab-Gruppe versus einer [1%] von 152 Patient\*innen in der Brentuximab -Gruppe), Neutropenie (drei [2%] versus 11 [7%]), erniedrigte Neutrophile (einer [1%] versus sieben [5%]), und periphere Neuropathie (einer [1%] versus fünf [3%]). Es gab einen behandlungsbedingten Todesfall durch eine Pneumonie in der Pembrolizumab-Gruppe. Aufgrund des besseren PFS mit Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab ist Pembrolizumab die bevorzugte Therapieoption für aufgrund des Alters, des Allgemeinzustandes, oder von Begleiterkrankungen nicht-hochdosisfähige Patient\*innen mit Rezidiv. Zum Vorgehen bei Patient\*innen, die aufgrund eines unzureichenden Ansprechens auf die Salvage-Therapie als nicht-hochdosisfähig eingeschätzt werden, siehe bitte Empfehlung 9.15.

Zulassungsstatus beachten - Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

#### **Zu Empfehlung 9.25.**

Das Antikörper-Toxin-Konjugat Brentuximab vedotin erbrachte in einer Phase I-Dosis-skalationsstudie mit 42 Patient\*innen und in einer Phase II-Studie mit 102 Patient\*innen mit nach autologer Transplantation rezidiviertem Hodgkin Lymphom beeindruckende Ansprechraten bei guter Verträglichkeit [278], [143], [19]. Vergleichsweise gute Ergebnisse wurden mit Brentuximab vedotin auch in einer Phase IV-Studie für transplantationsnaive Patient\*innen erzielt [263], hier betrug das mediane PFS 4,8 Monate (siehe auch 9.16.). Brentuximab vedotin ist zugelassen für Patient\*innen mit Rezidiv nach autologer Transplantation oder mindestens zwei Chemotherapien, sofern sie nicht für eine autologe Transplantation geeignet sind. Zwar gibt es keine prospektiven Studien explizit zum Einsatz von Brentuximab vedotin bei Patient\*innen nach Progress nach Checkpoint-Inhibitor-Therapie, es gibt aber auch keine Daten, die

auf eine Ineffektivität dieser Sequenz oder höhere Nebenwirkungsraten hindeuten. In palliativer Therapieintention werden ferner lokale Strahlentherapie [275], Gemcitabin [178] und Vinca-Alkaloide [280], [281] sowie weitere Chemotherapeutika [282] 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.**

Die Effektivität der anti-PD1-Therapie nach Versagen von Brentuximab vedotin wurde für Nivolumab [279] und Pembrolizumab [262] in Phase II-Zulassungsstudien gezeigt. Da die anti-PD1-Therapie gemäß der Keynote-204-Studie [174] aber zunehmend auch vor der Therapie mit Brentuximab vedotin eingesetzt wird, stellt sich die Frage, ob in diesem Fall eine erneute anti-PD1-Therapie nach Rezidiv nach Brentuximab vedotin sinnvoll ist. Hierzu lässt sich sagen, dass gemäß der Follow-up-Analysen der Keynote 087- und der Checkmate 205-Studien [283], [284] eine zweite Behandlung mit Pembrolizumab oder Nivolumab nach initialem Ansprechen und Progress im Verlauf nach anti-PD1-Pause effektiv ist. Somit erscheint auch der erneute Einsatz nach Brentuximab vedotin-Versagen sinnvoll.

### 9.2.3 Rezidiv nach Transplantation

9.27	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patient*innen mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation <b>sollten</b> mit Pembrolizumab behandelt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[174]</a> ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Behandlungsbedingte Mortalität ⊕⊕⊕⊖: Unerwünschte Ereignisse	
	Starker Konsens	

9.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patient*innen mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie, autologer Stammzelltransplantation und Brentuximab vedotin <b>sollten</b> mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[262]</a> , <a href="#">[279]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Nebenwirkungen	
	Starker Konsens	

9.29	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patient*innen mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie, autologer Stammzelltransplantation und einem anti-PD1-Antikörper <b>sollten</b> mit Brentuximab vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[261]</a> , <a href="#">[143]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Nebenwirkungen	
	Starker Konsens	

#### Zu Empfehlung 9.27.



In der randomisierten Phase III Keynote 204-Studie wurden Patient\*innen eingeschlossen, die entweder ein Rezidiv nach Hochdosistherapie hatten oder nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren. Die Patient\*innen erhielten entweder Brentuximab vedotin oder Pembrolizumab jeweils alle drei Wochen für maximal zwei Jahre. 304 Patient\*innen wurden randomisiert und nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25,7 Monaten war das mediane PFS 13,2 Monate (95% CI 10,9-19,4) mit Pembrolizumab und 8,3 Monate mit Brentuximab vedotin (5,7-8,8, hazard ratio 0,65 [95% CI 0,48-0,88];  $p=0,0027$ ). Die häufigsten Grad 3-5 Nebenwirkungen waren Pneumonitis (sechs [4%] von 148 Patient\*innen in der Pembrolizumab-Gruppe versus einer [1%] von 152 Patient\*innen in der Brentuximab -Gruppe), Neutropenie (drei [2%] versus 11 [7%]), erniedrigte Neutrophile (einer [1%] versus sieben [5%]), und periphere Neuropathie (einer [1%] versus fünf [3%]). Es gab einen behandlungsbedingten Todesfall durch eine Pneumonie in der Pembrolizumab-Gruppe. Aufgrund des besseren PFS mit Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab vedotin ist Pembrolizumab der Standard für Patienten mit Rezidiv nach Hochdosistherapie [174]. Bei Patient\*innen mit primär kurativem Therapieziel nach Versagen der Hochdosischemotherapie (z.B. Planung einer konsolidierenden allogenen Stammzelltransplantation nach vorheriger Remissions-Induktion) ist die beste Strategie zur erneuten Remissionsinduktion individuell zu diskutieren und es können hier auch effektive Kombinationstherapien zum Einsatz kommen (vgl. auch Empfehlung 9.15).

#### **Zu Empfehlung 9.28.**

In einer Phase II Studie mit Nivolumab wurden unter anderem Patient\*innen mit Rezidiv nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt. Bei 66,3% der Patient\*innen wurde bei guter Verträglichkeit ein Tumoransprechen dokumentiert [285]. Die 12-Monats OS-Rate war 95%, und das mediane PFS betrug 14,7 Monate [279]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Phase II Studie mit Pembrolizumab, Hier wurden 210 Patient\*innen behandelt, von denen 129 im Vorfeld in verschiedener Reihenfolge eine autologe Transplantation und Brentuximab vedotin erhalten hatten. Die Ansprechrates bei allen Patient\*innen betrug in dieser Studie 69% [261]. Die 24-Monats OS und PFS-Raten in der Gesamtstudie waren 90,9% und 31,3% [262]. 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 Patient\*innen mit Rezidiv nach autologer Transplantation und Brentuximab vedotin eine Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab erhalten. Beide Medikamente sind in dieser Situation zugelassen.

#### **Zu Empfehlung 9.29.**

Das Antikörper-Toxin-Konjugat Brentuximab vedotin erbrachte in einer Phase II-Studie mit 102 Patient\*innen mit nach autologer Transplantation rezidiviertem Hodgkin Lymphom eine hohe Ansprechrates von 75% bei guter Verträglichkeit [143]. In einem 5-Jahres-Update der Studie betrug das mediane PFS 9,3 Monate und das mediane OS 40,5 Monate [278]. Brentuximab vedotin ist zugelassen für Patient\*innen mit Rezidiv nach autologer Transplantation oder mindestens zwei Chemotherapien, sofern sie nicht für eine autologe Transplantation geeignet sind. Zwar gibt es keine prospektiven Studien explizit zum Einsatz von Brentuximab vedotin bei Patient\*innen nach Progress nach Checkpoint-Inhibitor-Therapie, es gibt aber auch keine Daten, die auf eine Ineffektivität dieser Sequenz oder höhere Nebenwirkungsraten hindeuten. In palliativer Therapieintention werden ferner lokale Strahlentherapie [275], Gemcitabin [178]

und Vinca-Alkaloide [280], [281] sowie weitere Chemotherapeutika [282] 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").

### 9.2.3.1 Stellenwert der allogenen Transplantation im Rezidiv

9.30	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Transplantation geplant ist, <b>sollen nicht</b> mit einer myeloablativen Konditionierung behandelt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[286]</a> , <a href="#">[287]</a> , <a href="#">[288]</a> , <a href="#">[289]</a> , <a href="#">[290]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Nebenwirkungen	
	Starker Konsens	

9.31	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patient*innen mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom <b>können</b> , 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 Patient*innen ganz besonders der Einschluss in klinische Studien.	
Level of Evidence	<a href="#">[291]</a> , <a href="#">[289]</a> , <a href="#">[290]</a> , <a href="#">[292]</a> , <a href="#">[293]</a> , <a href="#">[294]</a> , <a href="#">[295]</a> , <a href="#">[296]</a> , <a href="#">[297]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Nebenwirkungen	
	Starker Konsens	

9.32	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patient*innen mit rezidiertem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein HLA-gematchter Geschwisterspender vorliegt, <b>können</b> auch mit nicht verwandtem Spender oder haploidentischem Spender transplantiert werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[298]</a> , <a href="#">[291]</a> , <a href="#">[299]</a> , <a href="#">[290]</a> , <a href="#">[292]</a> , <a href="#">[293]</a> , <a href="#">[295]</a> , <a href="#">[296]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben	
	Starker Konsens	

### Zu Empfehlung 9.30.

Aufgrund des jungen Alters der meisten Hodgkin Lymphom Patient\*innen wurde die allogene Stammzelltransplantation beim rezidierten oder progredienten Hodgkin Lymphom geprüft. Randomisierte Studien liegen hierzu allerdings nicht vor. Die myeloablative allogene Stammzelltransplantation zeigte eine hohe behandlungsassoziierte Mortalität bei unbefriedigender Krankheitskontrolle [\[289\]](#), [\[290\]](#), [\[288\]](#), [\[287\]](#), [\[286\]](#). Sie soll daher nicht verwendet werden.

### Zu Empfehlung 9.31.

Die Sicherheit der allogenen Stammzelltransplantation konnte durch den Einsatz von Protokollen mit reduzierter Intensität (reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation, RIC-allo) verbessert werden. Laut einer retrospektiven Analyse von 168 Patient\*innen wurde die Rate der transplantationsassoziierten Mortalität nach drei Jahren von 48% mit myeloablativer auf 24% mit RIC-Konditionierung gesenkt [\[300\]](#). Leider sind die Langzeitergebnisse der derzeit verfügbaren prospektiven und retrospektiven RIC-allo-Studien in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben dennoch enttäuschend [\[289\]](#), [\[290\]](#), [\[291\]](#), [\[293\]](#), [\[294\]](#), [\[295\]](#), [\[296\]](#), [\[297\]](#), [\[301\]](#). Sie demonstrieren aber, dass die allogene Transplantation beim rezidierten Hodgkin Lymphom grundsätzlich zur Heilung führen kann. Die besten Ergebnisse wurden bei Patient\*innen mit chemosensitiver Erkrankung in gutem Allgemeinzustand erzielt. Diese beiden positiven Prädiktoren wurden auch in einer großen, retrospektiven Analyse [\[302\]](#) und der prospektiven HDR-ALLO Phase II Studie mit 92 Patient\*innen bestätigt [\[303\]](#). 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 rezidierten Hodgkin Lymphoms. Die allogene Stammzelltransplantation ist aber für Patient\*innen, die nicht oder nicht mehr autolog transplantiert werden können, eine potentiell kurative Therapieoption. Patient\*innen 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 Patient\*innenkollektiv ganz besonders der Einschluss in (nicht notwendigerweise auf Hodgkin Lymphom-Patient\*innen beschränkte) klinische Studien.

Neuere Daten legen nahe, dass bei Patient\*innen, die mit anti-PD1-Antikörpern vorbehandelt sind, eine erhöhte Rate an schwerer graft-versus-host-Erkrankung (GvHD) nach allogener Transplantation zu verzeichnen ist [304]. Ein längeres Intervall zwischen anti-PD1-Therapie und allogener Transplantation schien sich aber in einer großen, retrospektiven Analyse mit 209 Patient\*innen, die eine allogene Transplantation erhielten, günstig auf die Rate an schweren GvHD-Erkrankungen auszuwirken. Die Rückfallrate war wiederum höher bei Patient\*innen, die zwischen der anti-PD1-Therapie und der allogenen Transplantation weitere Therapien erhalten hatten. Post-transplant-Cyclophosphamid wirkt sich möglicherweise in diesem Setting günstig auf das PFS aus [268].

### **Zu Empfehlung 9.32.**

Die Ergebnisse der allogenen Transplantation mit nichtverwandtem Spender bei Hodgkin Lymphom scheinen ähnlich zu denen mit verwandten Spendern zu sein [305], [302], [300], [290], [291], [300]. Progressionsfreies und Gesamtüberleben sind in den publizierten Studien vergleichbar [305], [300]. Ferner wurden mit haploidentischen Spendern und Nabelschnurblut bei einigen Patient\*innen vergleichsweise gute Ergebnisse erzielt [292], [298], [291], [293], [295], [296]. In einem systematischen Review konnte keine Unterlegenheit eines bestimmten Spendertyps identifiziert werden [299]. Daher können Patient\*innen mit rezidiertem 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

Autor\*innen der Hintergrundtexte: **Karolin Behringer**, Sven Borchmann, Anne Sophie Jacob, Jens Ulrich Rüffer, Ulrike Holtkamp, Birgit Leibbrand, Jörn Rüssel, Patrick Jahn

Verweis auf:

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): **Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen** <https://www.leitlinien-programm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): **Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten** <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> [TL3]

### 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](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Immunsuppr_Rili.html)).

### 10.2 Alternative Heilmethoden

10.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Alle Patient*innen <b>sollten</b> befragt werden, ob sie komplementäre und/oder alternative Therapien in Anspruch nehmen. Patient*innen, die solche Verfahren einsetzen, <b>sollen</b> auf mögliche Risiken und ggf. auf Interaktionen mit Standardtherapien hingewiesen werden.	
	Starker Konsens	

#### Zu Empfehlung 10.1.

Der Arzt sollte den Patient\*innen auf Nutzung und Einnahme von komplementärmedizinischen und alternativmedizinischen Therapien ansprechen. Wenn möglich soll der\*die Arzt\*Ärztin auf Risiken, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen hinweisen

oder für den\*die Patient\*in entsprechende Informationsstellen oder Ansprechpartner bereithalten.

## 10.3 Sport

10.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Sportliche Aktivität <b>sollte</b> während und nach der Behandlung angeboten werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[306]</a> ⊕⊕⊕⊖: Mortalität ⊕⊕⊕⊖: Lebensqualität ⊕⊕⊕⊖: Körperliche Funktion ⊕⊕⊕⊖: Depression ⊕⊕⊕⊖: Angst ⊕⊕⊕⊖: Fatigue ⊕⊕⊕⊖: Nebenwirkungen (SAE)	
	Starker Konsens	

### Zu Empfehlung 10.2.

Die Ergebnisse eines aktualisierten systematischen Reviews [\[306\]](#), 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 Teilnehmer\*innen, SDM = 0.31, 95% CI: 0.13 bis 0.48) und möglicherweise auch Depressionen (6 Studien mit 445 Teilnehmer\*innen, SDM = 0.19, 95% CI: 0.00 bis 0.38) und Nebenwirkungen (6 Studien mit 435 Teilnehmer\*innen, RR = 1.39, 95% CI: 0.94 bis 2.06), sowie einer möglichen verbesserten Lebensqualität (8 Studien mit 1259 Teilnehmer\*innen, SDM = 0.11, 95% CI = -0.03 bis 0.24) und verbesserten körperlichen Funktionen (8 Studien mit 1329 Teilnehmer\*innen, 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\*innen). Alternativ berichteten sechs Studien (1172 Teilnehmer\*innen) die Anzahl verstorbener Patient\*innen, 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 [\[306\]](#)

## 10.4 Supportivtherapie

### 10.4.1 Infektionsprophylaxe

10.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	<p>Die prophylaktische Gabe von Antibiotika erfolgt in Abhängigkeit von dem geplanten Chemotherapieschema:</p> <p>1. ABVD: eine prophylaktische Antibiotika-Gabe <b>sollte nicht</b> routinemäßig empfohlen werden (Empfehlungsgrad B)</p> <p>2. BrECADD/BEACOPP<sub>eskaliert</sub>: Eine Antibiotika-Prophylaxe mit Cotrim <b>soll</b> für die Gesamtdauer der Therapie gegeben werden. Zusätzlich <b>sollte</b> eine Prophylaxe mit einem Fluorchinolon der Gruppe 2 oder 3 während Aplasiephasen gegeben werden (Expertenkonsens)</p>	
Level of Evidence	<p>[307], [136]</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Mortalität</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Febrile Patienten</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Bakteriämie</p>	
	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 BrECADD/BEACOPP<sub>eskaliert</sub> 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 chemo-therapie-induzierten Neutropenie, die Rate fieberhafter Infekte senken [308], [309], [310], [311], [312], [313], [314], [136]. Diese Ergebnisse zeigten sich auch in der aktualisierten Meta-analyse [307]

Auf weitere Informationsquellen in der DGHO wird verwiesen (<https://www.leitlinien-programm-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)
- Auch das Einhalten von klassischen AHA Regeln ist für eine Prophylaxe von Infektionen sinnvoll.
- „Anforderungen an die Infektionsprävention bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03265-x> beim Robert Koch-Institut (Bundesgesundheitsbl 2021 · 64: 232–264, [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Artikel/2021/06/21\\_Infekt\\_232-264.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Artikel/2021/06/21_Infekt_232-264.html))

//doi.org/10.1007/s00103-020-03265-x Online publiziert: 4. Januar 2021 © Springer-Verlag GmbH Deutschland ein Teil von Springer Nature 2021

## 10.4.2 Wachstumsfaktoren

10.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Der prophylaktische Einsatz von Wachstumsfaktoren (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor - G-CSF) erfolgt in Abhängigkeit von dem geplanten Chemotherapieschema: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABVD: G-CSF <b>sollte nicht</b> routinemäßig eingesetzt werden.</li> <li>• BrECADD/BEACOPP<sub>eskaliert</sub>: G-CSF <b>soll</b> gegeben werden.</li> <li>• Rezidivtherapie: Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation: G-CSF <b>soll</b> gegeben werden.</li> </ul>	
Level of Evidence	<a href="#">[315]</a> , <a href="#">[316]</a> , <a href="#">[113]</a> , <a href="#">[136]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Febrile Neutropenie ⊕⊕⊕⊕: Infektionen ⊕⊕⊕⊖: Infektionsbedingte Mortalität ⊕⊕⊕⊖: Lebensqualität ⊕⊕⊕⊖: Nebenwirkungen (Unterbrechung der Therapie)	
	Starker Konsens	

10.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Erythropoetin (EPO) <b>soll nicht</b> während der Primär- oder Rezidivtherapie des HL verabreicht werden. Die derzeitige Evidenz belegt keinen relevanten Nutzen von Erythropoetin in der Therapie des HL.	
Level of Evidence	<a href="#">[19]</a> , <a href="#">[317]</a> ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Sterblichkeit während der Studie ⊕⊕⊕⊖: Thrombotische Ereignisse ⊕⊕⊕⊖: Lebensqualität ⊕⊕⊕⊖: 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 [316]. Das ABVD Schema sollte ohne den routinemäßigen Einsatz von G-CSF verabreicht werden. Das Auftreten febriler Neutropenien ist selten [318], [319], [320], [321]. Im Gegensatz hierzu besteht bei der Gabe von BrECADD/BEACOPP<sup>eskaliert</sup> ein hohes Risiko für febrile Neutropenien, [113], [136] so dass die prophylaktische Gabe von G-CSF empfohlen wird [315]. Während der Therapie mit BrECADD/BEACOPP<sup>eskaliert</sup> soll G-CSF in jedem Zyklus ab Tag 4 gegeben werden. Als Alternative zu täglichem G-CSF kann die pegylierte Form eingesetzt werden [322], [323]. Das Absetzen erfolgt, wenn die Leukozyten nach Durchschreiten des Nadirs an 3 aufeinanderfolgenden Tagen über 1000/mm<sup>3</sup> liegen. Auch bei Patient\*innen mit rezidiertem Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation soll G-CSF gegeben werden [324], [325].

#### Zu Empfehlung 10.5.

Eine systematische Analyse der Cochrane Haematological Malignancies Group konnte zeigen, dass die Gabe von Erythropoetin oder Darbepoetin bei Tumorpatient\*innen das relative Risiko für Bluttransfusionen und die Anzahl der Transfusionen reduziert. Jedoch war bei diesen Patient\*innen 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 [317]. Eine große, randomisierte, Placebo kontrollierte Studie der GHSG testete die prophylaktische Gabe von Erythropoetin während der Primärtherapie des fortgeschrittenen klassischen 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 Patient\*innen, die mit Epoetin alfa behandelt wurden, und denen, die Placebo erhielten, zu sehen [19]. Auch für Patient\*innen mit rezidiertem 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 Patient\*innen nachgewiesen werden [326]. In einer anderen Studie hingegen zeigte sich kein Unterschied in der Anzahl von Erythrozytenkonzentraten durch die zusätzliche Gabe von EPO zu G-CSF [327].

### 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](http://www.mascc.org)) [328], [329], [330] und die S3-Leitlinie [Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/); <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>.

### 10.4.4 Blutprodukte

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

10.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Patient*innen mit klassischem Hodgkin Lymphom <b>sollen</b> 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 [\[331\]](#), [\[332\]](#), [\[333\]](#).

### 10.4.5 Polyneuropathie

10.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	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 Patient*innen unter Vincristin eine dosisabhängige primär sensorische Neuropathie. Bei Auftreten dieser Nebenwirkungen <b>soll</b> 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/030-114l\\_S1\\_Neuropathischer\\_Schmerzen\\_Therapie\\_2014-abge-laufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-114l_S1_Neuropathischer_Schmerzen_Therapie_2014-abge-laufen.pdf), Zugriff 23.09.2019). Für die Behandlung mit BEACOPP<sup>eskaliert</sup> konnte gezeigt werden, dass ein vorzeitiges Beenden der Behandlung mit Vincristin bei Auftreten von Nebenwirkungen nicht zu einer Verschlechterung der Prognose führt [\[334\]](#).

### 10.4.6 Mukositis

Verweis auf das Kapitel „Orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie“ in der S3-Leitlinie: „[Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/)“, Februar 2020, AWMF (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>)

### 10.4.7 Vitamin D

10.8	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
<b>EK</b>	<p>Bei Patient*innen mit neudiagnostiziertem klassischen Hodgkin Lymphom <b>sollte</b> der Vitamin D Spiegel (25-hydroxy-Vitamin D [25(OH)D] im Serum) bestimmt werden.</p> <p>Bei Patient*innen mit Vitamin D-Defizienz <b>sollte</b> Vitamin D substituiert werden unter Kontrolle des Calcium-Spiegels und der Nierenfunktion.</p>	
	Starker Konsens	

Es konnte in zwei Studien gezeigt werden, dass verminderte Vitamin D Spiegel (25-hydroxy-Vitamin D [25(OH)D] im Serum) mit einem niedrigeren progressionsfreien Überleben (PFS) assoziiert sind [335], [336]. In einer dieser Studien wurde in Zellkultur- und Mausmodellen gezeigt, dass Vitamin D die Chemosensitivität des klassischen Hodgkin Lymphoms erhöhte [335]. Eine Interventionsstudie, in der die Vitamin D Substitution prospektiv bei der Behandlung des klassischen Hodgkin Lymphoms evaluiert wurde, gibt es zur Zeit nicht. Basierend auf der vorhandenen Evidenz empfehlen wir daher eine Messung des Serum-25-hydroxy-Vitamin D [25(OH)D] zu Beginn der Behandlung und eine Substitution, falls auch aus endokrinologischer Sicht eine Vitamin D Defizienz vorliegt. Als Vitamin D-Defizienz wird zumeist ein Messwert von 25-hydroxy-Vitamin D [25(OH)D] im Serum kleiner 20 ng/ml (entspricht 50nmol/L) definiert [337].

Eine schnelle Normalisierung der Vitamin D Spiegel kann mit einem publizierten und getesteten Schema erfolgen, welches in einer Interventionsstudie bei Patient\*innen mit ag-gressiven B-Zell Lymphomen etabliert wurde und der van Groningen Formel folgt ( $100 \times \Delta(\text{VitD})$  in ng/ml  $\times$  kg KGW) [338], [339]. Beispielhaft würde ein Patient mit einem 25-hydroxy-Vitamin D [25(OH)D] im Serum von 10ng/ml und 70kg KGW bei einem gewünschten Zielspiegel von 30 ng/ml 140 000 IE benötigen. Die Substitution kann über einige Tage verteilt mit 20 000 IE Kapseln oder anderer Darreichungsform erfolgen. Eine Kontrolle des Spiegels im Verlauf bietet sich an. Gegebenenfalls ist eine erneute hochdosierte Substitution erforderlich. Nach erfolgreicher Normalisierung des Vitamin D Spiegels sollte eine Erhaltungssubstitution, z.B. mit einer 20 000 IE Kapsel / Woche erfolgen. Eine Substitution über eine Behandlung der Vitamin D Defizienz hinaus, d.h. eine bewusste Anhebung auf hochnormale oder erhöhte Spiegel, empfehlen wir aufgrund der aktuellen Evidenzlage nicht.

## 10.5 Verhütungsmaßnahmen während/nach der Therapie

10.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Während der Therapie <b>soll</b> eine doppelte Verhütung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

10.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Nach der Therapie <b>sollte</b> 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 klassischen 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 Patient\*innen individuell und interdisziplinär (Hämato-Onkolog\*innen, Gynäkolog\*innen und Reproduktionsmediziner\*innen, Endokrinolog\*innen) eingesetzt werden. Einige Studien konnten bisher zeigen, dass für Kinder von vormals tumorbehandelten Eltern kein erhöhtes Risiko für Missbildungen besteht [340], [341], [342], [343], [344], [345]. 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 Patient\*innen sind wünschenswert.

## 10.6 Fertilitätsprotektive Maßnahmen

Gerade für junge Patient\*innen 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 interdisziplinär mit Gynäkolog\*innen, Reproduktionsmediziner\*innen und behandelnden Hämato-Onkolog\*innen unter Berücksichtigung

der onkologischen Behandlung erfolgen. Im Rahmen der Entscheidungsfindung sind auch die jeweiligen Risiken (z.B. Narkoserisiken) abzuwägen und zu berücksichtigen [346]

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 Fertilitäts-erhalts vor und während der Chemotherapie verfasst. Detaillierte Informationen können der 2. überarbeiteten Auflage (2020) des von FertiPROTEKT herausgegebenen Buchs „Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen“ entnommen werden [347].

Verweis auch auf die S2k-Leitlinie: [Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei onkologischen Erkrankungen \(AWMF\)](#).

In der Veröffentlichung von Behringer et al. wurden die Daten von 1323 Männern und Frauen, die an den Studien HD13-HD15 teilnahmen, analysiert [348]. 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 Jahre 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 (auch nach Therapie mit ABVD oder AVD) und intensivere Behandlung mit BEACOPP-14 oder BEACOPP<sub>eskaliert</sub> waren mit einer geringeren Erholung der Ovarialfunktion assoziiert [349], [346]. Die PET-adaptierte Therapiestrategie für Patient\*innen in fortgeschrittenen Stadien, die innerhalb der AHL2011 Studie behandelt wurden, zeigte außerdem ein verringertes Risiko einer Gonadenfunktionsstörung nach der Therapie [350]

10.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p><u>Empfehlungsgrad A:</u></p> <p>Die Empfehlung zum Einsatz fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei erwachsenen weiblichen Patientinnen mit einem klassischen Hodgkin-Lymphom <b>soll</b> Alter und potenzielle Gonadotoxizität der Behandlung (in Abhängigkeit von Dosis, Wirksubstanz und Regime der Chemotherapie, ggf. Strahlentherapie) berücksichtigen.</p> <p><u>Empfehlungsgrad B:</u></p> <p>Folgende medikamentöse und reproduktionsmedizinische Verfahren <b>sollten</b> erwogen werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Medikamentöse Maßnahmen: Gonadotropin releasing hormone (GnRH)- Analoga zusammen mit hormonellen kombinierten Kontrazeptiva oder Östrogen transdermal</li> <li>2. Reproduktionsmedizinische Verfahren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kryokonservierung von befruchteten/unbefruchteten Eizellen</li> <li>• Einfrieren von Ovar-Gewebe</li> </ul> </li> </ol>	
Level of Evidence	<p>[351], [352], [353], [354], [355], [356], [357], [358], [359], [360]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Wiederauftreten der Menstruation, follow-up ≤ 12 months</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Wiederauftreten der Menstruation, follow-up &gt; 12 months</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Ovulation</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Schwangerschaft</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Schwangerschaft</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Ovarialinsuffizienz</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Hitzewallungen</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Vaginale Trockenheit</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Kryokonservierung: Schwangerschaft</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Kryokonservierung: Anzahl Oozyten</p>	
	Starker Konsens	

10.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>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):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kryokonservierung von Spermien: Empfehlungsgrad A</li> <li>• Kryokonservierung von Spermien extrahiert aus dem Hodengewebe (TESE): Empfehlungsgrad 0</li> </ul>	
Level of Evidence	<p>[361], [362]</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Schwangerschaft</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Anzahl Spermatozyten</p>	
	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 klassischem 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) [359].

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 [363]. 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 [364]. Eine randomisiert kontrollierte Studie mit 129 Patient\*innen mit verschiedenen Lymphomerkkrankungen testete den Einsatz von GnRH -Analoga mit dem primären Endpunkt vorzeitige

Ovarialinsuffizienz. Mehr als die Hälfte der Patient\*innen hatte ein klassisches Hodgkin Lymphom. Diese Studie konnte keinen protektiven Effekt des Einsatzes von GnRH-Analoga hinsichtlich des primären Endpunkts feststellen [354]. Drei positive, randomisierte Studien, die zu diesem Thema publiziert wurden, beziehen sich auf Patientinnen mit Mamma-Karzinom [353], [356], [365]

Die Empfehlungen für Patientinnen mit klassischem Hodgkin Lymphom können sich daher nur auf die Ergebnisse aus case-control-Studien sowie retrospektive Studien beziehen [366], [367], [368], [369], [370]. 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 [371]. 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 [369]. 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 geringer toxische Regime (ABVD oder 2xABVD+2xBEACOPP<sub>eskaliert</sub>) erhielten [369].

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 [370].

### **Reproduktionsmedizinische Verfahren**

In den letzten Jahren wurden große Fortschritte im Bereich der Kryokonservierung von Eizellen und ovariellen Gewebe erzielt [372]. 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 [373], [357].

### **Kostenrückerstattung für fertilitätsprotektive Maßnahmen bei onkologischen Therapien**

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 Samenzellen 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 (Beschluss Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie) bzw. am 15.11.2022 (Beschluss Richtlinie zur Kryokonservierung: Kryokonservierung von Keimzellgewebe) traten 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 Samenzellen oder von Keimzellgewebe sowie auf die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen, als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), haben (<https://www.g-ba.de/beschluesse/4393/> und <https://www.g-ba.de/beschluesse/5594>). Die Abrechnungsziffern für die Konservierung von Eierstockgewebe sollen am 1.7.2023 in Kraft treten (Beschluss: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_2023-07-01\\_BA\\_650\\_BeeG\\_Kryokonservierung.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_2023-07-01_BA_650_BeeG_Kryokonservierung.pdf)) [374].

Dennoch kommt es in der praktischen Umsetzung der Kostenübernahme bei den jeweiligen Krankenkassen häufig immer noch zu Schwierigkeiten. Ein großes Problem stellt beispielsweise die Kostenübernahme bei langfristiger Lagerung der Keimzellen dar [374] oder die Kostenübernahme für die hormonelle Stimulation u.a. bei stationären Patientinnen. Die Kostenübernahme der jeweiligen Behandlung sollte dringend vorab mit der Krankenkasse geklärt werden. Gegebenenfalls kann es sinnvoll sein, sich mit dem reproduktionsmedizinischen Zentrum direkt in Verbindung zu setzen, um die Kostenübernahme zu bahnen.

### **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 [357]. Die Kryokonservierung befruchteter Eizellen ist etabliert [375], 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. Bei der Kryokonservierung von befruchteten Eizellen muss vorab die rechtliche Lage für die Verfügbarkeit der befruchteten Eizellen in Bezug auf den\*die aktuellen Partner\*in besprochen werden.

### **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. Nach dieser reproduktionsmedizinischen Technik für postpubertäre Patientinnen konnten 2017 bereits über 130 Lebensgeburten weltweit dokumentiert werden [373].

Arbeiten an Mausmodellen führten zu der Besorgnis, das ovarielle Gewebe könne Tumorzellen enthalten, die durch die Reimplantation bei den Patientinnen zu einem Rezidiv führten [376]. In der Praxis wurde bei klassischen Hodgkin Lymphom Patientinnen bisher noch über keine Tumorzell-Reimplantation berichtet [357], [377]. Besteht jedoch ein Risiko, dass das ovarielle Gewebe maligne Zellen beinhalten könnte, muss auf minimal residual disease (MRD) genau untersucht werden [372], [357], [378], [379].

**Zu Empfehlung 10.11.**  
**Fertilitätsprotektive Maßnahmen beim Mann**

Die Kryokonservierung von Spermien ist ein Standardverfahren in der Behandlung von Tumorpatienten, das allen Männern vor Beginn der Therapie angeboten werden soll [361], [380], [381], [382], [383], [384]. 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 Spermieninjektion (ICSI) ausreichend ist [361]. Bei Hodgkin Patienten kann eine tumorbedingte Subfertilität schon vor der Therapie vorliegen [385], [386], [387], [388]. Sind bereits vor der Therapie keine Spermien nachweisbar, kann versucht werden, Spermien aus dem Hodengewebe zu extrahieren (Testikuläre Spermien Extraktion, TESE) [361]. Auch bei einer anhaltenden Azoospermie nach der Therapie besteht die Möglichkeit einer testikulären Spermienextraktion [362].

**10.7      Arzt-Pflege-Patienten-Kommunikation**

10.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Kommunikation zur Erkrankung oder Behandlung und deren Auswirkungen <i>soll</i> zwischen Arzt*Ärztin und Patient*in bzw. Pflegekraft und Patient*in vor, während und nach der Behandlung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

**Zu Empfehlung 10.12.**

Kommunikation zwischen Arzt\*Ärztin, Pflegekräften und Tumorpatient\*innen über ihre Erkrankung, Behandlung sowie deren Folgen ist Basis für eine gute Behandlungsqualität. Erfolgreiche Gesprächsführung ist von zentraler Bedeutung, um die individuellen Bedürfnisse eines\*einer Patient\*in zu erkennen sowie entsprechende Information und psychosoziale Unterstützung bereitstellen zu können [389], [390].

Positive Auswirkungen einer erfolgreichen Kommunikation zwischen Ärzt\*innen und Pflegekräften - als Mitglieder des Behandlungsteams - und den Patient\*innen mit einer Tumorerkrankung sind die Verbesserung der psychosozialen Anpassung des\*der Patient\*in, Förderung der Entscheidungsfindung, Adhärenz zur Therapie und Zufriedenheit mit der Behandlung. Außerdem erhöht sie die Arbeitszufriedenheit der Ärzt\*innen bei einem besseren Zeitmanagement [391]

Patient\*innen in einer multizentrischen europäischen Studie benennen klar, was sie sich von einem guten Arzt-Patient-Gespräch wünschen, z.B. dass sich Ärzt\*innen vorstellen oder dass sie zuhören, ohne zu unterbrechen [392] Patient\*innen mit einer Tumorerkrankung wünschen sich, gut informiert zu sein. Ärzt\*innen und Pflegekräfte sind oftmals deren wichtigste Informationsquelle, besonders hinsichtlich Diagnose, Behandlung oder Prognose. Untersuchungen zeigen, dass nahezu 70% der Patient\*innen sich Informationen von einem klinischen Spezialisten wünschen [393].

Neben der Bereitstellung von Informationen ist es für eine erfolgreiche Kommunikation wichtig, dass Erklärungen individuell angepasst werden und auch die Präferenzen des\*der Patient\*in berücksichtigt werden. Dabei hat die Art und Weise, wie die Kliniker die Informationen präsentieren einen entscheidenden Einfluss auf die Merkfähigkeit der Patienten [394]. Studienergebnisse zeigen, dass Patienten einen einfühlsamen und ruhigen Stil und eine individuelle Ansprache bevorzugen [395].

In Deutschland gibt es ein breit gefächertes Angebot an Kommunikationstrainings, in denen sich Ärzte im Bereich Kommunikation allgemein oder spezifisch, z.B. Shared decision making, fortbilden können [396]

Für weitere Informationen zur Interaktion mit dem Patienten siehe: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): [Psychonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten](#), Langversion 2.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <https://www.leitlinien-programm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>

10.8 Verhaltensempfehlungen

10.14	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Aufgrund des erhöhten Risikos für sekundäre solide Tumore, insbesondere Bronchialkarzinome, und eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse, <b>soll</b> dem*der Patient*in in besonderer Weise empfohlen werden, nicht zu rauchen. Es <b>soll</b> auf strukturierte Raucherentwöhnungsprogramme hingewiesen werden.	
	Starker Konsens	

Zu Empfehlung 10.13.

Aufgrund des erhöhten Risikos für sekundäre solide Tumore (siehe [Kapitel 11](#)), 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 [397]. Auch haben Krebspatient\*innen, die nach der Diagnose weiter rauchen, ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulär bedingten Tod verglichen mit Nichtraucher\*innen [398]

## 10.9 Anschlussrehabilitation

10.15	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
<b>EK</b>	Nach Therapie <i>soll</i> allen Patient*innen 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\*innen 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\*Die Patient\*in 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. durch Corticoide. Krankheit und Therapie verursachen häufig Schmerzen und Polyneuropathien. Dazu treten gehäuft Konzentrationsprobleme auf [399]. Eine Fatigue [400], [386] ist bei allen Stadien und Therapien der Hodgkin Lymphom Erkrankung zu verzeichnen [401].

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

Eine medizinische Rehabilitation mit ihrem ganzheitlichen Ansatz bietet vielfältige Hilfen für den\*die Patient\*in und seine soziale Umgebung [402].

Die medizinische Rehabilitation arbeitet mit Zielvereinbarungen und plant die Rehabilitationstherapien nach den vereinbarten Rehabilitationszielen. Die Zielabsprachen erfolgen zwischen Rehabilitand\*in und den Ärzt\*innen 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 [403] aber auch Polyneuropathie, Schmerzen und Konzentrationsprobleme [399]. 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 klassischem 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 [404], 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 [405], [406], [407], [408]. Eine medizinische Rehabilitation trägt damit bedeutend zu einer verbesserten Nachsorge bei.

Auch sozialmedizinische Angebote und Beratung sind Bestandteile jeder medizinischen Rehabilitation.

Bei Hodgkin Lymphom Patient\*innen sind über alle Krankheitsstadien hinweg die Überlebenszeiten exzellent [409], [410]. Eine rasche berufliche Wiedereingliederung nach Erkrankung und Therapie hat somit eine große Bedeutung [411], [412], [413], [414]. Medizinische Rehabilitationsmaßnahmen nach §15 SGB VI verfolgen u.a. auch die Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit der Patient\*innen in Bezug auf die schnellstmögliche berufliche Wiedereingliederung mit eigens dafür entwickelten Programmen [415], [416] und dem Ziel der gelungenen beruflichen und sozialen Reintegration bei gleichbleibend hoher Lebensqualität und selbständiger Lebensführung [417], [418]. Dabei spielen auch Faktoren der besseren finanziellen Absicherung bei Wiederaufnahme des Berufslebens eine große Rolle [419], [420], [421], [408] und reduzieren damit die soziale Abstiegsgefahr. Mit der Wiederaufnahme der Arbeit kann am besten einer sonst drohenden Altersarmut bei Jungerkrankten vorgebeugt werden [417], [422], [423]. Damit wird durch die medizinische Rehabilitation ein wichtiger Beitrag zum nachhaltigen Erfolg der Therapien Krebserkrankter geleistet [424], [425].

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 Patient\*innen mit langen Überlebenszeiten, die Sichtweise Arbeit und Gesundheit überwiegt [426].

Die Beachtung besonderer beruflicher Problemlagen (BBPL) bei an Hodgkin Lymphom Erkrankten ist wichtig. Dafür stehen überprüfte Screening-/Erhebungsverfahren [427], [428] zur Verfügung, die die Dauer der Arbeitsunfähigkeitszeiten und die Rückkehrwahrscheinlichkeit in den Beruf [429], [430] 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\*der Rehabilitand\*in angeregt und finden Eingang in den Reha-Entlassungsbericht mit entsprechenden Nachsorgeempfehlungen.

Aktuell kehren durchschnittlich 63,5% aller Krebspatient\*innen im erwerbsfähigen Alter nach Diagnose und Behandlung an ihren Arbeitsplatz zurück [\[429\]](#).

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 Geriatrie-typischer 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

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

## 11.1 Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung

11.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Asymptomatische Patient*innen <b>sollen</b> 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 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei jeder Nachsorge <b>soll</b> eine ausführliche Anamnese erhoben werden. Auf das Vorliegen von B-Symptomen oder neu aufgetretenen Lymphknotenschwellung ist besondere Aufmerksamkeit zu richten.	
Level of Evidence	[431], [432], [433] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Erkennen von Rezidiven	
	Starker Konsens	

11.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei jeder Nachsorge <b>soll</b> eine körperliche Untersuchung mit Palpation der peripheren Lymphknotenstationen sowie des Abdomens erfolgen.	
Level of Evidence	[431], [432], [433] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Erkennen von Rezidiven	
	Starker Konsens	

11.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Im Rahmen der Nachsorge <b>soll</b> eine Bestimmung des Blutbildes erfolgen.	
	Konsens	

11.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Für Patient*innen mit einer partiellen Remission <b>sollte</b> eine erneute CT-Bildgebung der anfänglich befallenen Regionen 3 Monate nach dem Abschluss-Staging durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

11.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	In der Nachsorge von asymptomatischen Patient*innen in kompletter Remission ohne klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidivs <b>sollte keine</b> Routine CT erfolgen.	
Level of Evidence	<a href="#">[431]</a> , <a href="#">[434]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Erkennen von Rezidiven	
	Starker Konsens	

11.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Ein routinemäßiges Röntgen des Thorax bei asymptomatischen Patient*innen <b>sollte nicht</b> zur Nachuntersuchung eingesetzt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[433]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Erkennen von Rezidiven	
	Starker Konsens	



11.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Eine Sonographie <b>kann</b> 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	modifiziert 2025
<b>EK</b>	Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidivs <b>soll</b> eine Computertomographie oder ein PET/CT veranlasst werden (siehe auch <a href="#">Kapitel 3</a> ).	
	Starker Konsens	

11.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	In Fällen in denen eine Computertomographie nicht möglich ist, <b>sollte</b> eine alternative Bildgebung, zum Beispiel eine Magnetresonanztomographie, angestrebt werden (siehe auch <a href="#">Kapitel 9.1</a> ).	
	Starker Konsens	

11.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Bei Verdacht aufgrund einer bildgebenden Untersuchung auf das Vorliegen eines Rezidivs, <b>soll</b> eine histologische Sicherung angestrebt werden (siehe auch <a href="#">Kapitel 3.2</a> und <a href="#">Kapitel 9</a> ).	
	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 Patient\*innen mit erwiesenem Rezidiv aufgrund der Erhebung einer ausführlichen Krankengeschichte identifiziert werden konnten [432]. 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 Patient\*innen konnte immerhin 55% der Rezidive durch eine gründliche Anamnese aufdecken [433]. In einer 2003 veröffentlichten Studie von Dryver et al waren es 2/3 aller Rezidive, die durch die Krankengeschichte des\*der Patient\*in auffällig wurden [431]. 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 [435]. 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 [433]. 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 Hälfte der Kosten, die mit der Nachsorge verbunden waren, verantwortlich [431]. 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 [432]. Somit sollte ein regelmäßiges Röntgen asymptomatischer Patient\*innen 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 [433]. Bei Dreyver et al ließen sich durch Laboruntersuchungen 2 Rezidive erfassen [431]. 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 Empfehlung 11.5. und 11.6.**

Für oder gegen eine dauerhafte regelmäßig durchgeführte Nachsorge bei asymptomatischen Patient\*innen in kompletter Remission mittels Computertomographie besteht derzeit keine harte Evidenz. So konnten Dryver et al lediglich 9% der Rezidive aufgrund von routinemäßigen Computertomographien nachweisen [431]. 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\*in 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 Patient\*innen mit klinischer Symptomatik zum Zeitpunkt des Rezidivs nachgewiesen werden [435]. Auch in einer kleinen Studie

von Goldschmidt et al., die nur 42 rezidierte Hodgkin Patient\*innen involvierte, ließ sich kein Vorteil im Gesamtüberleben für asymptomatische Patient\*innen mit Rezidiv nachweisen. Die Autor\*innen wiesen jedoch auf einen möglichen Vorteil für das Langzeitüberleben hin [\[436\]](#). Allerdings bleibt zu beachten, dass die Ergebnisse durch die kleine Zahl an Patient\*innen nur eingeschränkt aussagekräftig sind. In einer retrospektiven Analyse von Jakobsen et al zeigte sich bei einem Vergleich dänischer und schwedischer Patient\*innen, dass eine regelmäßige CT-gesteuerte Nachsorge im Allgemeinen nicht mit einem besseren Überleben nach der Remission verbunden war [\[434\]](#).

Guadagnolo et al stellten Modellberechnungen für das Routine-Screening mittels Computertomographie für asymptomatische Patient\*innen 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 Autor\*innen empfahlen daher keine Routine-Computertomographie in der Nachsorge durchzuführen [\[437\]](#). 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 Patient\*innen in kompletter Remission. Die Strahlenexposition wiederholt durchgeführter CT-Untersuchungen bedingt jedoch eine zurückhaltende Indikationsstellung bei asymptomatischen Patient\*innen in kompletter Remission. Zur Sicherung des Rezidivverdachts bleibt jedoch die Computertomographie oder eine PET/CT 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 9.1.1.](#)

#### **Zu Empfehlung 11.11.**

Wird ein Rezidiv in der Bildgebung vermutet, sollten analog der Diagnostik bei Erstdiagnoseverfahren angestrebt werden (siehe [Kapitel 3](#)). Die Therapie des Rezidivs ist im [Kapitel 9](#) beschrieben.

## 11.2 Früherkennung für Sekundärneoplasien

11.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Langzeitüberlebende eines klassischen Hodgkin Lymphoms <b>sollen</b> dazu angehalten werden, alle im Rahmen der Krebsfrüherkennung angebotenen Untersuchungen wahrzunehmen.	
	Starker Konsens	

11.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Langzeitüberlebende eines klassischen Hodgkin Lymphoms <b>sollen</b> dazu angehalten werden, auf das Rauchen zu verzichten.	
	Starker Konsens	

11.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	<p>a.) Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung <b>soll</b> den Frauen ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über mögliche Risikofaktoren angeboten werden (Expertenkonsens).</p> <p>b.) Die Brustselbstuntersuchung ist, selbst bei regelmäßiger Anwendung und Training, nicht in der Lage, als alleinige Methode die Brustkrebssterblichkeit zu senken (Level of Evidence 1a).</p> <p>c.) Durch qualifizierte Informationen <b>sollten</b> 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 (Expertenkonsens).</p> <p>d.) Die klinische Brustuntersuchung, das heißt Inspektion, Palpation der Brust und Beurteilung des Lymphabflusses, <b>sollte</b> im Rahmen der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen Frauen ab dem Alter von 30 Jahren angeboten werden. Als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung <b>soll</b> die klinische Untersuchung der Brust und Axilla nicht empfohlen werden (Expertenkonsens).</p> <p>e.) Als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung <b>kann</b> der systematische Einsatz von Sonographie nicht empfohlen werden (Expertenkonsens).</p> <p>Empfehlung übernommen aus <a href="#">S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.4.</a></p>	
Level of Evidence	<p>[438]</p> <p>1a: für Empfehlung 11.14b</p>	
	Starker Konsens	

11.15	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Frauen, die bei Erstdiagnose eines klassischen Hodgkin Lymphoms < 30 Jahre alt waren und im Thoraxbereich bestrahlt wurden, <b>sollte</b> 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).	
Level of Evidence	[439], [440], [441], [442]  ⊕⊕⊕⊖: Erkennen von Sekundärneoplasien (Brustkrebs)	
	Starker Konsens	

11.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Frauen, die bei Erstdiagnose eines klassischen Hodgkin Lymphoms 30 Jahre bis 41 Jahre alt sind und im Thoraxbereich bestrahlt wurden, <b>sollen nicht</b> an einem intensivierten Früherkennungsprogramm teilnehmen.	
	Starker Konsens	

### Zu den Empfehlungen 11.12. und 11.13.

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

In einer retrospektiven Analyse von Schaapveld et al. an 3905 Patient\*innen konnte ebenso wie in vorangegangenen Analysen von Aleman et al. gezeigt werden, dass Sekundärneoplasien ein wesentliches Mortalitätsrisiko für Langzeitüberlebende eines klassischen Hodgkin Lymphoms darstellen [164], [100]. 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 [443], [444], [445], [446], [447], [100]. 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 Autor\*innen auf Grund der Heterogenität der Daten jedoch keine Rückschlüsse auf die Vorteile einer Therapieform ziehen. Die Patient\*innen, die in fortgeschrittenen Stadien mit intensiveren Therapieregimen therapiert worden waren, 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 Chemotherapie-Zyklen, Verkleinerung der Bestrahlungsfelder und Verringerung der Strahlendosen hatte hingegen keinen Einfluss auf die Rate an Sekundärneoplasien [102]. 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 [104]. Vor allem Langzeitüberlebende des Hodgkin-Lymphoms mit familiärem Hintergrund des kolorektalen, Bronchial- oder Mammakarzinoms haben ein erhöhtes Risiko, an Sekundärneoplasien zu erkranken verglichen mit Patient\*innen ohne familiären Hintergrund [448].

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 klassischen Hodgkin Lymphoms in Erscheinung [449], [450], [451]. Dabei ist eine Behandlung mit Alkylanzien als wichtiger Risikofaktor zu nennen [450], [451], [452]. 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% [450]. In einer retrospektiven Analyse von Eichenauer et al. trat bei 11.952 Patient\*innen nach Behandlung eines klassischen Hodgkin Lymphoms in 106 Patient\*innen (0,9%) eine therapie-assoziierte AML/MDS auf [453]. Im Median lag die Therapie des klassischen Hodgkin Lymphoms 31 Monate zurück. Das mediane OS lag bei nur 7,2 Monaten. Wie auch in anderen retrospektiven Untersuchungen bereits gezeigt hatten jüngere Patient\*innen (< 35 Jahre) bei allogener Stammzelltransplantation ein besseres Outcome als Patient\*innen, die älter als 35 Jahre alt waren [453], [454], [455].

Non-Hodgkin Lymphome treten zumeist erst nach einer Latenzzeit von fünf bis 15 Jahren auf [444], [456], [457], [458]. 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 [459] das Rauchen scheint das Risiko ausgehend von der Behandlung noch zu verstärken [397]. 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 Patient\*innen mit sekundärem Bronchialkarzinom erfasst werden. So traten 70% Todesfälle innerhalb von 21 Monaten nach Diagnosestellung bei den Patient\*innen auf, deren Daten in die Arbeit von Behringer und Mitarbeiter eingingen [460]. In der Arbeit von Schoenfeld et al. wird über ein medianes Überleben von zehn Monaten berichtet [461], andere Kohorten berichten 12,6 Monate [443]. Für Patient\*innen 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 klassischen Hodgkin Lymphom stellt das Mammakarzinom die häufigste Sekundärneoplasie dar [445]. 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 [462], [463]. Insbesondere für junge Frauen, die zum Zeitpunkt ihrer klassischen Hodgkin Lymphom Diagnose jünger als 30 Jahre waren, besteht das größte Risiko [464], [446], [462], [465], [466]. 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% [462]. Vergleichbare Daten konnten von Wolden et al. 2000 gezeigt werden [467]. 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%) [468]. 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-familiaerer-brustkrebs.de/>).

Für über 5000 Patient\*innen, die in den Jahren 1956 – 2003 in Großbritannien supradiaphragmal mittels Mantelfeld oder „Involved Field“ bestrahlt wurden, konnten [442] 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 klassischer Hodgkin Lymphom Behandlung spielt die Strahlentherapie eine entscheidende Rolle [444], [452], [465], [170], [469], [470], [100]. Frühere Untersuchungen gingen von einer Risikoreduktion durch neue Bestrahlungsmodalitäten aus [462], [471], [472]. 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 [473], [467], [440], [439], [474], [475], [463], [476], [441]. Für diese Patientinnen erscheint die kumulative Inzidenz des Mammakarzinoms ähnlich hoch wie für Trägerinnen von Keimbahnmutationen in den Hochrisikogenen für Brustkrebs, BRCA1 und BRCA2 [463]. 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; <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 9-18 Jahren im Thoraxbereich bestrahlt wurden [441]. Für die Frauen, die nicht zu dieser Gruppe gehören, ist die Kostenübernahme durch die Krankenkassen noch nicht geregelt und muss ggfs. von den Patient\*innen 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 [440], [439], [463], [477]. Nach gegenwärtiger Datenlage erscheint hier der Einsatz einer MRT zur Früherkennung gerechtfertigt [474], [463], [478]. In einer Untersuchung von Ng et al. zeigte die MRT-Untersuchung keine höhere Sensitivität als eine Mammographie. Die Autor\*innen schlussfolgern aber, dass sich beide Untersuchungen gut in der Früherkennung des Mammakarzinoms ergänzen [479]. In aktuellen konsensbasierten ausländischen Leitlinien wurde die Durchführung einer MRT auch in Kombination mit einer konventionellen Mammographie bereits implementiert ([www.survivorshipguidelines.org](http://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 [463].

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 [471]. Aufgrund der Latenzzeit zwischen Therapie und Auftreten des Mammakarzinoms, die in den meisten Publikationen mit 15 – 20 Jahren nach Therapie beschrieben wird [441], [475], [100], werden in den meisten aktuellen Publikationen Therapien aus den vergangenen Jahrzehnten ab 1950 untersucht. Dabei ist zu beachten, dass in der Therapie des klassischen 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 Kapitel 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; <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 zuletzt 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 [445], [447], [460]. So konnte durch die Arbeit von Hodgson und Mitarbeiter\*innen gezeigt werden, dass Langzeitüberlebende eines klassischen Hodgkin Lymphoms bereits 10 bis 15 Jahre früher als die Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms aufweisen [462]. In einer Analyse von amerikanischen Hodgkinpatient\*innen mit sekundärem gastrointestinalem Tumor zeigte sich eine reduziertes Gesamtüberleben gegenüber de novo-Patient\*innen [480]. 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 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Symptome einer koronaren Herzkrankheit, einer Herzinsuffizienz und einer Herzklappenfunktionsstörung <b>sollen</b> bei jedem Nachsorgetermin erfasst werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[481]</a> , <a href="#">[482]</a> , <a href="#">[483]</a> , <a href="#">[484]</a> , <a href="#">[485]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Erkennen von Organtoxizität (kardial)	
	Starker Konsens	

11.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Die Auskultation des Herzens <b>sollte</b> Bestandteil der körperlichen Untersuchung bei jedem Nachsorgetermin sein.	
	Starker Konsens	

11.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Das Vorliegen von klassischen Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit (KHK) und Herzinsuffizienz <b>sollte</b> eruiert werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[486]</a> , <a href="#">[484]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Erkennen von Organtoxizität (kardial)	
	Starker Konsens	

11.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei asymptomatischen Patient*innen mit $\geq 2$ kardialen Risikofaktoren, die mit einer Bestrahlung im Bereich des Mediastinums behandelt wurden und/oder Anthrazyklintherapie erhielten, <b>sollten</b> ab 10 Jahre nach Behandlungsende alle fünf Jahre eine Echokardiographie, ein EKG sowie ein Screening auf KHK durchgeführt werden.	
Level of Evidence	[487], [488], [486], [483], [484] $\oplus\oplus\ominus\ominus$ : Erkennen Organtoxizität	
	Konsens	

11.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei asymptomatischen Patient*innen im Alter $< 45$ Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose, mit keinem oder einem kardialen Risikofaktor, die mit einer Bestrahlung von $\geq 20$ Gy im Bereich des Mediastinums und ohne Anthrazykline behandelt wurden, <b>sollte</b> nach 10 Jahren eine Echokardiographie, ein EKG sowie eine Untersuchung auf KHK durchgeführt werden.	
Level of Evidence	[487], [488], [486], [483], [484] $\oplus\oplus\ominus\ominus$ : Erkennen Organtoxizität	
	Starker Konsens	

11.22	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Bei asymptomatischen Patient*innen im Alter $< 45$ Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose, mit keinem oder einem kardialen Risikofaktor, Bestrahlung von $\geq 20$ Gy im Bereich des Mediastinums und Behandlung mit Anthrazyklinen <b>sollte</b> nach fünf Jahren eine Echokardiographie und EKG durchgeführt werden. Nach 10 Jahren <b>sollte</b> auch eine Untersuchung auf KHK durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

11.23	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei asymptomatischen Patient*innen ohne Bestrahlung, die jedoch mittels einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie behandelt wurden, <b>sollte</b> nach 10 Jahren eine Echokardiographie, ein EKG sowie eine Untersuchung auf KHK durchgeführt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[489]</a> ⊕⊕⊖⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Erkennen Organtoxizität	
	Starker Konsens	

11.24	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Bei unauffälligen Befunden <b>soll</b> die Untersuchung nach fünf Jahren wiederholt werden.	
	Starker Konsens	

11.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz <b>sollten</b> in der Echokardiographie sowohl die systolische wie auch die diastolische Funktion bestimmt werden.	
Level of Evidence	<a href="#">[490]</a> ⊕⊕⊖⊖: Erkennen Organtoxizität	
	Starker Konsens	

#### ***Zu den Empfehlungen 11.17. bis 11.25.***

Kardiale Erkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen bei Langzeitüberlebenden eines klassischen Hodgkin Lymphoms. So konnte eine große Studie aus den Niederlanden an 1261 Patient\*innen zeigen, dass das Risiko kardialer Mortalität über die Zeit weiter ansteigt und nach 10 Jahren bereits das Risiko der Hodgkin Lymphombedingten Mortalität überschreitet. In dieser Untersuchung wiesen kardiale Erkrankungen nach den sekundären Neoplasien das zweithöchste Mortalitätsrisiko im Langzeitverlauf auf [\[164\]](#). Ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardialer Folgeerscheinungen wie koronare Herzerkrankung (KHK), Myokardinfarkt, systolische und diastolische Herzinsuffizienz, Klappenfunktionsstörungen, Arrhythmien und Perikarderkrankungen konnte auch in weiteren Studien bestätigt werden [\[162\]](#), [\[446\]](#), [\[484\]](#), [\[481\]](#), [\[483\]](#), [\[482\]](#), [\[485\]](#), [\[489\]](#), [\[490\]](#), [\[491\]](#), [\[492\]](#), [\[493\]](#).

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 [162], [469], [484], [494], [495], [496], [497]. 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 [162]. Dabei stieg das Risiko nach 10 Jahren an und blieb auch noch 25 Jahre nach Behandlung erhöht [162]. In weiteren Analysen konnte ein 2,2 – 7,6-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung nachgewiesen werden [469], [484], [495], [496], [497]. Dabei ist von einer Dosis-Wirkungsbeziehung auszugehen. In den meisten Studien an Erwachsenen klassischen Hodgkin Lymphom Patienten wurden erhöhte Risiken für Dosen > 35 Gy auf das Herz beschrieben [162], [469], [484], [491]. 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 30-Jahres-Risiko dagegen nur um 1.4% ansteigt [494]. Eine Analyse von Hodgkin Patient\*innen in den Niederlanden zeigte ein Risiko für eine Herzinsuffizienz bei einer Bestrahlung >25 Gy [498]. Es bleibt aber zu beachten, dass geringere Dosen erst Mitte der 1990 Jahre Einzug in die Therapie des klassischen Hodgkin Lymphoms hielten und somit derzeit kaum Daten über aktuelle Therapiemodalitäten zur Verfügung stehen. Aus einer Studie an Langzeitüberlebenden, die als Kind oder junge Erwachsene an einem klassischen 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 Patient\*innen ( $p = 0.01$ ) [499]. Küpeli et al. wiesen ein 6,8-fach erhöhtes Risiko für Patient\*innen mit einer Bestrahlung von mehr als 20 Gy nach [486]. 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 [484]. In der niederländischen Studie von Aleman et al. fand sich nur eine kleine Gruppe von Patient\*innen, 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) [162]. Auch Myrehaug und Galper et al. konnten keine signifikanten erhöhten Risiken für eine Kombinationstherapie nachweisen [482], [491], [493]. 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 [162]. Eine retrospektive Analyse der EORTC-GELA/LYSA zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen und der kumulativen Anthrazyklindosis, sowie der Bestrahlung [500]. Aber auch die alleinige Behandlung mit Anthrazyklinen führt zu einer Risikoerhöhung der Herzinsuffizienz, wie eine Studie von Aviles belegen konnte [489]. 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<sub>eskaliert</sub> mit maximal 280 mg Doxorubicin/m<sup>2</sup> 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 [484], [489], [491]. Neben der Zeit spielen auch Alter und das Vorliegen weiterer kardialer Risikofaktoren eine Rolle in der Entwicklung kardialer Langzeitfolgen [162], [484], [486], [491], [493].

Angesichts dieser Daten besteht die Indikation zu einer gezielten kardialen Nachsorge, vor allem da bei jungen Patient\*innen ein Risiko besteht, kardiale Beschwerden im Alter zu unterschätzen und die Prognose der KHK als Folge einer Hodgkin Behandlung nicht dem der Normalbevölkerung entspricht [488]. Ferner bieten klassische Hodgkin Lymphom Patient\*innen seltener typische Symptome und es konnte in asymptomatischen Patient\*innen in bis zu 3,1% der Fälle akut interventionsbedürftige Stenosen nachgewiesen werden [487], [501].

Auch im Hinblick auf eine Klappenfunktionsstörung erscheint ein rechtzeitiges Screening sinnvoll. Wethal et al. untersuchten 116 Patient\*innen 10 Jahre nach Therapie und konnten bei immerhin 31% eine moderate Klappeninsuffizienz feststellen. 51 Patient\*innen 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 Patient\*innen sogar mit einem Klappenersatz versorgt werden [502]. 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.

### 11.3.2 Schilddrüse

11.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<b>Früherkennung Schilddrüsenerkrankung</b> Die Routineanamnese im Rahmen der Nachsorge <i>soll</i> die Symptome einer Hypo- oder Hyperthyreose miterfassen.	
Level of Evidence	[503], [504], [505] ⊕⊕⊕⊖: Erkennen Organtoxizität	
	Starker Konsens	

11.27	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Bestimmung von TSH <i>soll</i> einmal jährlich durchgeführt werden, wenn eine Bestrahlung mit möglicher Beteiligung der Schilddrüse erfolgt ist.	
Level of Evidence	[503], [504], [505] ⊕⊕⊕⊖: Erkennen Organtoxizität	
	Starker Konsens	

#### **Zu den Empfehlungen 11.26 und 11.27**

Die Hypothyreose zählt zu den häufigen Spätfolgen der Therapie des klassischen 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 Patient\*innen 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 [504]. In zwei kleineren Studien aus dem Jahr 2000 und 2003 konnte jedoch eine Risikoerhöhung im Falle einer kombinierten Therapie nicht nachgewiesen werden [503], [505]. Jedoch zeigten alle drei Studien keine erhöhte Inzidenz der Hypothyreose im Falle einer alleinigen Chemotherapie [503], [504].

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 [503], [505], [504].

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 [506], [473], [445], [446], [459], [462], [504], sollte

bei Patient\*innen mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung bzw. Auffälligkeiten in Schilddrüsenpalpation auch eine maligne Genese der Beschwerden ausgeschlossen werden.

### 11.3.3 Pulmonale Toxizität

11.28	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Die Anamnese im Rahmen der Nachsorge <i>soll</i> Symptome der pulmonalen Fibrose miterfassen.	
	Starker Konsens	

11.29	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>B</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.	
Level of Evidence	[507], [508], [509] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Erkennen Sekundärneoplasie bzw. Organtoxizität	
	Starker Konsens	

11.30	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Eine Lungenfunktionsprüfung mit Ermittlung der Diffusionskapazität <i>soll</i> bei Symptomen einer pulmonalen Beeinträchtigung bestimmt werden.	
	Starker Konsens	

11.31	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Eine Röntgenuntersuchung des Thorax <i>soll</i> bei Symptomen einer pulmonalen Beeinträchtigung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

#### Zu Empfehlung 11.28.

Bleomycin kann sowohl unter Therapie als auch nach Abschluss der Therapie zu schwerwiegenden Lungenschäden führen [508], [507], [510], [511], [512]. Hierzu



gehören die Bronchiolitis obliterans, die eosinophilen Hypersensivität und die Entwicklung einer interstitiellen Pneumonitis. Im schlimmsten Falle können diese Erkrankungen bis zur pulmonalen Fibrose fortschreiten [512]. 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 [508], [510], [513].

#### **Zu den Empfehlungen 11.29, 11.30 und 11.31**

Nach gegenwärtiger Datenlage ist mit einer Inzidenz von bis zu 20% pulmonaler Toxizität auszugehen. In einer 2008 von Ng veröffentlichten Kohortenstudie wurden insgesamt 52 Patient\*innen 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% [508]. Martin et al. analysierten 141 Patient\*innen und konnten bei insgesamt 18% der Patient\*innen eine Bleomycin-induzierte pulmonale Toxizität feststellen. Ferner zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, wenn Patient\*innen mit nachgewiesener pulmonaler Toxizität mit Patient\*innen ohne Beeinträchtigung der Lungenfunktion verglichen wurden (63% vs. 90%,  $p = 0,001$ ). Dieser Unterschied wird durch insgesamt 6 Patient\*innen erklärt, die aufgrund der Bleomycin-induzierten Schäden innerhalb von 9 Monaten nach Einleitung der Therapie verstarben [507].

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 [514].

### 11.3.4 Gonodale Toxizität

11.32	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 205
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patientinnen und Patienten <b>sollen</b> bezüglich ihres Kinderwunsches befragt werden und bei bestehendem Kinderwunsch durch einen Gynäkologen/Andrologen oder Reproduktionsmediziner beraten werden.	
Level of Evidence	[515], [516], [517], [518], [519], [520], [521], [349] ⊕⊕⊕⊖: Schwangerschaften ⊕⊕⊕⊖: Fertilität ⊕⊕⊕⊖: Primär ovariellcs Versagen	
	Starker Konsens	

11.33	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patientinnen <b>sollen</b> über Störungen der Menstruation befragt werden und bei Auffälligkeiten einem Gynäkologen zur weiteren Diagnostik und Behandlung vorgestellt werden.	
Level of Evidence	[522], [351] ⊕⊕⊕⊖: Sekundäre Amenorrhoe	
	Starker Konsens	

11.34	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patientinnen <b>sollen</b> über Symptome einer vorzeitigen Menopause befragt werden und bei Auffälligkeiten einem Gynäkologen oder Endokrinologen zur weiteren Diagnostik und Beratung vorgestellt werden.	
Level of Evidence	[517], [523], [518], [519], [524], [520] ⊕⊕⊕⊖: Vorzeitige Menopause	
	Starker Konsens	

11.35	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten <b>sollen</b> 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.	
Level of Evidence	[525] ⊕⊕⊕⊖: Testosteronmangel	
	Starker Konsens	

### Zu den Empfehlungen 11.32, 11.33, 11.34 und 11.35

Siehe auch [Kapitel 10.6](#). Bei männlichen und weiblichen Patient\*innen kann es durch Strahlen- und Chemotherapie zu einer Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit kommen [515]. Bei Männern führen bereits Strahlendosen von  $\geq 1,2$  Gy der Gonaden zu einer Reduktion der Spermatogenese [526]. Auch eine chemotherapeutische Behandlung kann bei Verwendung von Alkylanzien, insbesondere Procarbazin und Cyclophosphamid, dosisabhängig das Infertilitätsrisiko erhöhen [387], [526], [527]. Dagegen erscheinen alkylanzienfreie Therapieregime wie ABVD nur mit einem gering erhöhten Infertilitätsrisiko verbunden zu sein [527], [528], [529].

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 Spermogramme 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 klassischen Hodgkin Lymphom Patienten einen endogenen Hypogonadismus nachweisen [525].

Bei Patientinnen hat neben der Therapieform auch das Alter einen entscheidenden Einfluss auf das Infertilitätsrisiko [349], [516]. 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 [530]. Im Falle einer chemotherapeutischen Behandlung, insbesondere bei Verwendung von Alkylanzien, steigt das Risiko bereits ab einem Alter von 30 Jahren an noch stärker als bei jüngeren Patientinnen an [351], [522]. Ferner kann die Behandlung eines klassischen Hodgkin Lymphoms zum vorzeitigen Einsetzen der Menopause und dauerhaften hormonellen Störung führen [363], [518], [519], [517], [520], [522], [523], [524].

Somit sollte auch nach der Behandlung eines klassischen 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 [521].

11.3.5 Fatigue

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

11.36	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Im Rahmen der Nachsorge <i>soll</i> überprüft werden, ob Fatigue-Symptome vorliegen.	
Level of Evidence	[531], [532], [533], [534] ⊕⊕⊖⊖: Inzidenz Fatigue	
	Starker Konsens	

11.37	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Reduzierung des Fatigue-Syndroms bei Krebspatient*innen (cancer-related fatigue) <i>soll</i> ein sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientierendes Ausdauertraining im Rahmen der Bewegungstherapie durchgeführt werden. Empfehlung übernommen aus <a href="#">S3-Leitlinie Psychoonkologie</a> , Version 1.1	
Level of Evidence <b>1a</b>	[535]	
	Starker Konsens	

**Anmerkung der Redaktion:** Empfehlung 11.37 stammt aus Version 1.1 der S3-Leitlinie Psychoonkologie und ist in Version 2.0 nicht mehr enthalten. Empfehlungen zum Thema Bewegung und Fatigue werden zukünftig in der S3-Leitlinie zur Bewegungstherapie zu finden sein, die sich aktuell im Erstellungsprozess befindet (Stand Juli 2025).

**Zu den Empfehlungen 11.36 und 11.37**

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 [536]. Auf Basis von verfügbaren Querschnittstudien wird der Anteil von betroffenen Patient\*innen auf ca. 40% geschätzt [537], [538], [539], [540]. Auch neue prospektive Studien konnten zeigen, dass Fatigue selbst Jahre nach Abschluss der Therapie ein relevantes Problem für Langzeitüberlebende eines klassischen

Hodgkin Lymphoms darstellt [401], [533], [531], [541], [542]. 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. Patient\*innen mit einer höheren Tumorlast berichteten häufiger Fatigue vor Therapiebeginn. Insgesamt fand sich eine hohe Zahl an Patient\*innen mit schwerer akuter und chronischer Fatigue (frühe Stadien: 17%, intermediäre Stadien 27%, fortgeschrittene Stadien 22%), was den hohen Interventionsbedarf verdeutlicht [401].

Behringer et al. 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  $\geq 50$  auf der 0-100 Punkte umfassenden Skala des EORTC-Questionnaire Core 30. In der Nachbeobachtungszeit berichteten noch 20-24% der an klassischem 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 arbeiteten nur 51% der Frauen und 63% der Männer verglichen mit Patient\*innen, ohne Fatigue, bei denen 78% der Frauen und 90% der Männer einer Arbeit nachgingen [531].

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 [543]. 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 [544]. Esser et al. konnten in einer "Feasibility"-Studie Hinweise dafür finden, dass online-basierte kognitive Verhaltenstherapie die schweren Fatiguesymptome reduziert [545]. Besteht der Verdacht auf Fatigue, sollte der\*die Patient\*in an eine\*n in der Behandlung von Fatigue erfahrene\*n Arzt\*Ärztin oder Psycholog\*in überwiesen werden. Unterstützende Informationen zu Fatigue und deren Therapie bietet der Internetauftritt der Deutschen Fatigue Gesellschaft (<https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/>).

## 12 Forschungsfragen

Im Rahmen der Erstellung dieser aktualisierten Leitlinie wurden Fragen zur optimierten Versorgung von Menschen mit Hodgkin Lymphom herausgestellt, die besonderen Forschungsbedarf aufweisen. Nachfolgend werden die jeweiligen Hintergründe dargestellt und die Forschungsfragen – soweit jeweils möglich – gemäß PICO(S)-Schema (Population, Intervention, Comparison, Outcome, ggf. Study Design) dargestellt.

Wir haben folgende Forschungsfelder identifiziert:

### 12.1 Individualisierte Therapie zur Nutzen-Risiko Optimierung

**Autor\*innen:** Karolin Behringer, Peter Borchmann, Sven Borchmann, Paul J. Bröckelmann, Dennis Eichenauer, Michael Fuchs, Anne Sophie Robertz, Bastian von Tresckow

#### Hintergrund:

Die Individualisierung der Therapie bietet die Möglichkeit, die Therapie-Intensität und -Modalität auf individuelle Gegebenheiten und Bedürfnisse anzupassen um so die Nutzen-Risiko Relation zu verbessern. Durch die Implementierung zielgerichteter Substanzen wie z.B. der Immun-Checkpoint Inhibition (ICI) in Behandlungsstrategien bei HL Erstdiagnose ist eine weitere Individualisierung möglich. Die Relevanz und zukünftige Anwendbarkeit der aktuell zum Einsatz kommenden historisch definierten Risiko-Stratifizierung vor einer HL Erstlinientherapie ist fraglich. Da sich die kumulative Therapieintensität weiterhin nach der initialen Risikogruppenzuordnung (frühes, mittleres oder fortgeschrittenes Stadium) richtet, ist eine kritische Re-Evaluation v.a. im Rahmen von auf zielgerichteten Substanzen basierenden Therapiekonzepten essentiell zur weiteren Optimierung einer individualisierten HL-Therapie. Aktuelle auf dem Interim-Ansprechen basierende Therapiekonzepte nutzen den mittels PET/CT definierten Remissionsstatus zur Therapiesteuerung. V.a. im Kontext einer ICI-basierten Behandlung werden hiermit jedoch vermutlich relevant viele Patient\*innen in eine Hochrisiko-Situation klassifiziert, die tatsächlich nicht vorliegt und somit zu einer potentiell vermeidbaren Überbehandlung führt. Gleichzeitig werden in Einzelfällen auch bei Interim PET-negativen Patient\*innen Rezidive beobachtet, sodass insgesamt eine optimierte Beurteilung des Therapieansprechens zur Steuerung der weiteren Therapie notwendig ist. Durch integrierte Analyse klinischer, bildmorphologischer und biologischer Parameter, die in existierenden, aber auch zukünftigen prospektiv erhobenen Datensätzen bestimmt werden, ist dieses erstrebenswerte Vorhaben nun realistisch.

#### Forschungsfragen:

- **Risiko-Stratifizierung vor Therapieeinleitung:** Sind die aktuell zur Anwendung kommenden historisch definierten Parameter zur Risikogruppeneinteilung auch mit aktuellen und zukünftigen z.B. ICI-basierten Therapiekonzepten noch valide? Gibt es weitere oder alternative Parameter, die eine bessere Risikoabschätzung und Steuerung der Therapieintensität bereits vor Therapieeinleitung ermöglichen?

**Herangehensweise:** Begleitende Untersuchung zu aktuellen und zukünftigen Therapiekonzepten sowie integrierten Analyse existierender Datensätze zur Evaluation der prognostischen Bedeutung von u.a.

- a) Metabolischem Tumolvolumen (MTV) und Radiomic Features
- b) Tumorbiologie inkl. Genetik (ctDNA) und Tumor-Mikroenvironment
- c) Lösliche Biomarker wie ctDNA (vgl. [Kapitel 12.2](#)) oder z.B. TARC
- d) Patient\*innen-spezifische Faktoren inkl. Immunphenotypisierung
- Therapiesteuerung während der Therapie: Welche Parameter können eine Niedrig- bzw. Hochrisikogruppe identifizieren und zur optimierten Therapiesteuerung genutzt werden? Wie kann eine Hochrisiko-Konstellation bestmöglich behandelt werden?

Herangehensweise: Begleitende Untersuchung zu aktuellen und zukünftigen Therapiekonzepten sowie integrierter Analyse existierender Datensätze zur Evaluation der prognostischen Bedeutung von u.a.

- a) MTV im Verlauf inkl. Radiomic Features
- b) Löslicher Biomarker wie ctDNA (vgl. [Kapitel 12.2](#)) oder z.B. TARC
- c) Klinischer und biologischer Charakteristika sowie optimiertes therapeutisches Vorgehen bei Patient\*innen mit unzureichendem Interim-Ansprechen.
- Therapie-assoziierte Morbidität: Welche Patient\*innen-spezifischen Faktoren für die Entwicklung relevanter schwerer Organfunktionsstörungen während und nach HL Therapie beeinflussen das Nutzen-Risiko Verhältnis?

Herangehensweise:

- a) Erfassung von Häufigkeit und Schweregrad relevanter Nebenwirkungen aus Patient\*innen-Perspektive (z.B. via PRO-CTCAE; vgl. [Kapitel 12.4](#)).
- b) Prognostische Faktoren, Biomarker und Mechanismen für die Entwicklung akuter und persistierender immunvermittelter Toxizitäten unter ICI
- c) Einfluss von Geschlecht und Alter auf Therapie-assoziierte Morbidität

## 12.2 Stellenwert der ctDNA zur Therapiesteuerung

**Autor:** Sven Borchmann

**Hintergrund:** Aktuell wird während der Therapie von HL-Patient\*innen in erster Linie das PET-CT zur Therapiesteuerung verwendet. Mehrere Studien haben in jüngster Zeit gezeigt, dass die Bestimmung einer minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) in zirkulierender Tumor-DNA ein wirksames Werkzeug zu einer besseren Therapiesteuerung sein kann [\[546\]](#), [\[547\]](#), [\[548\]](#). Unklar ist aktuell jedoch noch, wie und in welcher Form MRD-Tests beim HL eingesetzt werden sollten.

**Forschungsfragen:** Wie lassen sich MRD-Tests beim HL standardisieren? In welcher Behandlungssituation und zu welchem Zeitpunkt während der Behandlung sollten sie optimalerweise eingesetzt werden?

Population: Patient\*innen mit HL

Intervention: Standardisierung von MRD-Tests und prospektive Testung in verschiedenen Krankheitssituationen

Comparison: Vergleich von MRD-gesteuerten mit Nicht-MRD-gesteuerten Behandlungskonzepten

Outcome: Standardisierte MRD-Test und Evaluierung eines möglichen Nutzens zur Behandlungssteuerung.

## 12.3 Patient\*innen-Partizipation - Partizipative Gesundheitsforschung

**Autorinnen:** Anne Sophie Robertz, Karolin Behringer

**Hintergrund:** Information und Partizipation sind ein Grundpfeiler in der heutigen onkologischen Versorgung von Patient\*innen. Themen über Ansprechraten und Toxizitäten hinaus haben aufgrund der hohen Heilungsraten und der vielen jungen Menschen, die von einem Hodgkin Lymphom betroffen sind, einen besonderen Stellenwert. Damit müssen patientenrelevante Endpunkte für die Durchführung klinischer Studien beim HL erkannt und bereits vor Studienbeginn definiert werden.

Die Partizipation von Patient\*innen in der Krebsforschung ist in der [Nationalen Dekade gegen Krebs](https://www.dekade-gegen-krebs.de/de/patientenbeteiligung/patientenbeteiligung-in-der-forschung/patientenbeteiligung-in-der-forschung_node.html) verankert ([https://www.dekade-gegen-krebs.de/de/patientenbeteiligung/patientenbeteiligung-in-der-forschung/patientenbeteiligung-in-der-forschung\\_node.html](https://www.dekade-gegen-krebs.de/de/patientenbeteiligung/patientenbeteiligung-in-der-forschung/patientenbeteiligung-in-der-forschung_node.html)).

Ein Weg, Patient\*innenperspektiven beim HL zu integrieren, ist der Einsatz von PROs (patient-reported Outcomes) wie zum Beispiel die Erfassung der Lebensqualität über den EORTC QLC-C30 oder von allgemeinen Nebenwirkungen über den PRO-CTCAE-Fragebogen [531], [534], [549], [550]. Die aktive Partizipation sollte darüber hinaus aber auch über persönliche Treffen und die Gründung von Patient\*innenvertretergruppen in klinischen Studiengruppen umgesetzt werden. Sie hat zum Ziel, dass sich wissenschaftliche Projekte an den tatsächlichen Bedürfnissen der Patient\*innen orientieren und patientenrelevante Endpunkte für klinische Studien definiert werden können. Hierzu wurden internationale Standards formuliert [551], [552], [553], [554].

Die Realisierung der Information und Partizipation kann jedoch nur gelingen, wenn von Anfang an ein Austausch auf Augenhöhe mit informierten, kompetenten Patient\*innen stattfindet, um die Patient\*innenautonomie zu erhalten. Dies bedeutet, dass auch die Patient\*inneninformation und -aufklärung optimiert werden muss [555], [556], [557], [558], [559], [560].

### **Forschungsfragen:**

- Welche Endpunkte in klinischen Studien sind für HL Patient\*innen jenseits der Heilung bedeutsam?
- Welche Risikofaktoren können wir / lassen sich identifizieren, die eine Re-Sozialisierung nach erfolgreicher Therapie erschweren.

**Population:** Alle Patient\*innen mit der Diagnose eines HL

**Intervention:** Generierung von Schwerpunkten rund um die HL-Erkrankung während und nach der Therapie über anonyme Umfragen über die neue, weiterentwickelte EM-BrACE-Plattform sowie über die regelhafte Implementierung von PROs / PRO-CTCAE-Fragebögen in klinische Studien.

**Comparison:** Aktive Patient\*innenpartizipation bei anderen Tumorentitäten, bzw. in anderen onkologischen Studiengruppen.

**Outcome:** Einfluss patient\*innenrelevanter klinischer Endpunkte in unseren Studien auf den Verlauf der Erkrankung und die Resozialisierung



## 12.4 Evidenz aus der Regelversorgung

**Autor:** Paul J. Bröckelmann

**Hintergrund:** Die dieser S3-Leitlinie zugrunde liegende Evidenz ist bisher fast ausschließlich aus Daten klinischer Studien generiert worden. Inwieweit die so gewonnenen Standard-Empfehlungen umgesetzt werden bzw. Subgruppen, die in Studien unterrepräsentiert sind, aktuell und mit welchen Ergebnissen behandelt werden, ist nicht ausreichend bekannt. Diese betrifft insbesondere Patient\*innen mit Co-Morbiditäten (z.B. kardio-pulmonalen Erkrankungen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Autoimmunerkrankungen oder Infektionserkrankungen (z.B. HIV, [Kapitel 12.6](#))) sowie die in den letzten Jahrzehnten meist von GHSG-Studien ausgeschlossenen Patient\*innen >60 Jahren (vgl. [Kapitel 12.5](#)).

**Forschungsfragen:** Finden die Leitlinienempfehlungen zur Diagnostik, Kryokonservierung, Therapie & Nachsorge regelhaft Anwendung? Wie häufig und mit welchem (auch biologischen) Erscheinungsbild tritt das HL bei in klinischen Studien unterrepräsentierten Patient\*innengruppen auf? Wie werden diese Menschen behandelt und mit welchen Ergebnissen? Lassen sich aus den Behandlungsrealitäten der klinischen Praxis neue prospektive Forschungsfragen und/oder Empfehlungen generieren?

**Herangehensweise:** Prospektive möglichst flächendeckende Datenerhebung im Rahmen einer multizentrischen Beobachtungsstudie um aktuell bestehende Daten- und Versorgungslücken zu schließen. Begleitende Sammlung von u.a. Biomaterial und Bildgebung zur korrelativen Analyse mit den klinischen Daten sowie Möglichkeiten der Validierung von Ergebnissen aus klinischen Studien (vgl. [Kapitel 12.1](#), [Kapitel 12.5](#) oder [Kapitel 12.6](#)).

## 12.5 Therapieoptimierung bei älteren Hodgkin Lymphom Patient\*innen

**Autor:** Paul J. Bröckelmann

**Hintergrund:** Aufgrund erhöhter Therapie-assoziierten Mortalität mit intensivierter Polychemotherapie sind Patient\*innen >60 Jahren seit Jahrzehnten aus Standard-definierenden Studien ausgeschlossen. Die Erstlinientherapie ist daher v.a. im Vergleich zu jüngeren Patient\*innen weniger Evidenz-basiert (vgl. auch Empfehlung und Hintergrundtext [Kapitel 8.1](#)) und die Therapieergebnisse sowie HL-assoziierte Mortalität deutlich erhöht. Aufgrund steigender Lebenserwartung besteht bei gleichem kalendrischen Alter >60 Jahren eine hohe Heterogenität des biologischen Alters. Perspektivisch erlaubt der z.B. Fitness- und Risiko-adaptierte Einsatz zielgerichteter Substanzen wie z.B. anti-PD1 Antikörper absehbar auch bei älteren HL Patient\*innen neue Therapiekonzepte in kurativer Intention. Zur Optimierung der Therapie in dieser wachsenden Subgruppe ist die Durchführung zunächst von explorativen Phase II Studien sowie anschließender (indirekter) Vergleich zur bisherigen Regelversorgung nötig.

**Forschungsfrage:** Kann durch den Einsatz zielgerichteter Substanzen (z.B. anti-PD1 Antikörper + X) die Fitness- und Risiko-adaptierte Durchführbarkeit der HL Erstlinientherapie bei älteren oder für eine Standardtherapie nicht ausreichend fitten Menschen optimiert werden?

Study design: Explorative Phase II Studie(n)

Population: Therapienaive HL Patient\*innen >60 Jahren oder unfit für eine Standardtherapie

Intervention: Fitness- und Risiko-/Response-adaptierte sequentielle anti-PD1 basierte Erstlinientherapie

Comparison: Bei Machbarkeitshürden für Phase III Studien, indirekter Vergleich mit bisherigen Therapieergebnissen

Outcome: PFS, OS, Sicherheit und Machbarkeit, Fitness (longitudinales geriatrisches Assessment)

## 12.6 Erstlinientherapie HIV-positiver Patient\*innen

**Autor:** Bastian von Tresckow

**Hintergrund:** Patient\*innen mit HIV (people living with HIV, PLWH) werden meist aus klinischen Studien ausgeschlossen, obwohl die Durchführbarkeit von Kombinationschemotherapien in diesem Patientenkollektiv klar gezeigt ist. Dies führt dazu, dass diese Patientengruppe von Therapieverbesserungen nur spät oder gar nicht profitiert. So ist z.B. weder die Therapie mit BEACOPP<sup>eskaliert</sup>, noch mit BrECADD bei diesen Patient\*innen bisher getestet worden.

**Forschungsfrage:** Können PLWH im fortgeschrittenen Stadium mit BrECADD behandelt werden?

Study design: Phase II Durchführbarkeitsstudie

Population: PLWH mit HL im fortgeschrittenen Stadium

Intervention: 4-6 Zyklen PET-gesteuertes BrECADD

Comparison: Historischer Vergleich mit bisherigen Therapieergebnissen bei PLWH

Outcome: PFS, behandlungsassoziierte Morbidität (TRMB)

## 12.7 Reinduktions-Therapie in der Zweitlinientherapie

**Autor:** Bastian von Tresckow

**Hintergrund:** 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 wird die Auswahl der Salvage-Therapie aufgrund von Verträglichkeit und Ansprechrate getroffen, um möglichst viele Patienten der folgenden Hochdosischemotherapie zuführen zu können (vgl. auch Empfehlung und Hintergrundtext

[Kapitel 9.2](#)). In der aktuellen Version der S3-Leitlinie wird aufgrund dieser Abwägungen zeitintensiviertes DHAP als Standard empfohlen [\[246\]](#).

Neuere Phase-II-Studien kombinierten die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab im Salvage-Setting mit Chemotherapie oder Brentuximab vedotin [\[257\]](#), [\[258\]](#), [\[259\]](#), [\[260\]](#). Diese Kombinationen erzielten beeindruckende Ansprech- und PFS-Daten bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil (können (vgl. auch Empfehlung und Hintergrundtext [Kapitel 9.2](#)).

Es gibt aber keine randomisierten Studien mit Antikörper-basierten Kombinationen im Rezidiv des Hodgkin Lymphoms und weder Nivolumab/Pembrolizumab noch Brentuximab vedotin sind in Deutschland als Ersttherapie im Rezidiv zugelassen.

**Forschungsfrage:** Welche Reinduktionstherapie vor Hochdosistherapie führt zu den höchsten Heilungsraten? Wie schneiden die Reinduktionstherapien im Vergleich hinsichtlich der Nebenwirkungen ab?

**Study design:** Randomisierte Phase III-Studie

**Population:** Patient\*innen mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind

**Intervention:** Verschiedene Reinduktionstherapien vor Hochdosistherapie

**Comparison:** Aktuelle Standardtherapie versus neuere Reinduktions-Kombination

**Outcome:** PFS, Nebenwirkungen

## 12.8 Hochdosischemotherapie in der Zweitlinientherapie

**Autor:** Bastian von Tresckow

**Hintergrund:** Neuere Phase-II-Studien kombinierten die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab im Salvage-Setting mit Chemotherapie oder Brentuximab vedotin. Diese Kombinationen erzielten beeindruckende Ansprech- und PFS-Daten bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil (vgl. auch Empfehlung und Hintergrundtext [Kapitel 9.2](#)). Daher stellt sich heute die Frage, ob nach solchen Therapien die toxische Hochdosistherapie noch nötig ist oder ob sie (PET-gesteuert?) durch andere, besser verträgliche Konsolidierungstherapien (z.B. Antikörper-Konsolidierung) ersetzt werden kann.

**Forschungsfrage:** Ist die Hochdosistherapie als Konsolidierung nach Therapie mit neuen Salvage-Kombinationen noch erforderlich?

**Study design:** Randomisierte Phase III-Studie

**Population:** Patient\*innen mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind

**Intervention:** Antikörper-basierte Reinduktionstherapie gefolgt von einer (ggfs. PET-gesteuerten) hochdosisfreien Konsolidierung

**Comparison:** Antikörper-basierte Reinduktionstherapien gefolgt von einer hochdosisfreien Konsolidierung versus Reinduktionstherapie gefolgt von Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation

Outcome: PFS, Nebenwirkungen

## 12.9 Versagen einer anti-PD1 Therapie bei rezidierten Patient\*innen

**Autor:** Paul J. Bröckelmann

**Hintergrund:** Die anti-PD1 Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab sind als Monotherapie mit unbegrenzter Therapiedauer für Patient\*innen mit rezidiertem HL zugelassen. Während auch bei Erreichen einer stabilen Erkrankung (SD) oder partiellen Remission (PR) ein langfristiges Überleben mit fortgesetzter Therapie beschrieben ist [283], ist die optimale Therapiedauer mit diesen meist im 2- oder 3-wöchigen Abstand intravenös verabreichten Substanzen nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) unklar. Bisher verfügbare kleinere Subgruppenanalysen internationaler Phase 2 Studien deuten darauf hin, dass ein Absetzen nach Erreichen einer anhaltenden CR bei einer Subgruppe von Patient\*innen möglich ist [283], [284]. Zur Reduktion Therapie-assoziiierter Morbidität und Kosten ist dieses Vorgehen von unmittelbarem Interesse, die optimale Therapiedauer und potentielle Biomarker zur Identifizierung dieser Subgruppe sind jedoch unbekannt.

**Forschungsfragen:** Kann eine anti-PD1 Therapie bei Patient\*innen mit rezidiertem HL nach Erreichen einer min. 6 Monate anhaltenden CR abgesetzt werden? Welche Biomarker erlauben die Identifikation dieser Menschen vor bzw. während einer anti-PD1 Therapie?

Study design: Explorative low-intervention Phase II Studie

Population: Rezidierte HL Patient\*innen, die eine anti-PD1 Monotherapie erhalten

Intervention: Anti-PD1 Therapie mit longitudinaler Biomaterialsammlung, Absetzen anti-PD1 bei  $\geq 6$  Monate anhaltender CR

Comparison: Historischer Vergleich mit fortgeführter anti-PD1 Therapie

Outcome: PFS, OS, Biomarkeranalysen

## 12.10 Bedeutung der allogenen Stammzelltransplantation

**Autor:** Bastian von Tresckow

**Hintergrund:** Aufgrund des beim Hodgkin Lymphom ungünstigen Risiko/Nutzen-Verhältnisses wird die allogene Stammzelltransplantation in der aktuellen Version der S3-Leitlinie nur als Option für ausgewählte Patient\*innen mit Rezidiv nach Hochdosistherapie empfohlen. Randomisierte Studien mit allogener Stammzelltransplantation gibt es beim Hodgkin Lymphom nicht (siehe auch [Kapitel 9.2](#) mit Hintergrundtexten).

Aufgrund der hohen Wirksamkeit neuer Antikörper (PD1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab, Brentuximab vedotin) stellt sich die Frage, ob Patient\*innen, die nach Versagen der Hochdosistherapie eine erneute Remission erreichen und für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, weiter mit der Remissions-induzierenden Therapie behandelt werden sollen, oder ob konsolidierend eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll. Bisherige Evidenz aus Phase II-Studien kann hierauf keine klare Antwort geben [284].

**Forschungsfrage:** Ist in späteren Therapielinien die allogene Stammzelltransplantation noch eine sinnvolle Therapieoption?

**Study design:** Im Idealfall randomisierte Phase III-Studie. Ein solches Design erscheint aber aufgrund der niedrigen Patient\*innenzahlen und der Komplexität einer Studie unter Beteiligung einer allogenen Transplantation unrealistisch. Daher Phase II-Studie.

**Population:** Patient\*innen mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, die für eine allogene Transplantation geeignet sind

**Intervention:** Allogene Stammzelltransplantation

**Comparison:** Historischer Vergleich mit Phase II-Studiendaten

**Outcome:** PFS, behandlungsassoziierte Mortalität, Nebenwirkungen

## 12.11 Das nodulär Lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom (NLPHL)

**Autor:** Dennis Eichenauer

**Hintergrund:** Beginnend mit klinischen Studien, in denen das gegen CD30 gerichtete antibody-drug-Konjugat Brentuximab vedotin (BV) untersucht wurde, konnten NLPHL-Patient\*innen nicht mehr in den gleichen Studien wie Patient\*innen mit klassischem Hodgkin Lymphom behandelt werden. Hintergrund ist die fehlende Expression von CD30 und somit der Zielstruktur von BV auf den malignen Zellen des NLPHL. Auch in Studien, in denen Verträglichkeit und Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab untersucht wurden, konnten NPHL-Patient\*innen nicht eingeschlossen werden. Somit haben NLPHL-Patient\*innen nicht von der Weiterentwicklung der Therapie, wie sie beim klassischen Hodgkin Lymphom sowohl in der Erstlinie als auch im Rezidiv in den letzten Jahren stattgefunden hat, profitiert.

**Forschungsfragen:** Um auch die Behandlung von NLPHL-Patient\*innen zu optimieren, bedarf es daher separater prospektiver Studien für diese Erkrankung. Dies gilt sowohl für das neu diagnostizierte NLPHL als auch für die Rezidiv-Situation. Da die malignen Zellen beim NLPHL im Gegensatz zum klassischen Hodgkin Lymphom obligat CD20 exprimieren, kommen vor allem Ansätze in Frage, die gegen CD20 gerichtete Antikörper-basierte Behandlungsformen mit konventioneller Chemotherapie und/oder Strahlentherapie kombinieren. Das Hauptziel von Studien mit NLPHL-Patient\*innen sollte in erster Linie in der größtmöglichen Reduktion von konventioneller Chemotherapie und der Implementierung von zielgerichteten Therapieansätzen bei gegenüber den aktuell angewendeten Therapie-Formen (im historischen Vergleich) vergleichbarer Effektivität bestehen. Eine Reduktion der Therapie-Toxizität ist beim NLPHL insbesondere vor dem Hintergrund wichtig, dass die Erkrankung häufig indolent verläuft und NLPHL-Patient\*innen trotz zum Teil wiederholter Rezidive nur eine gering erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufweisen, wobei potentiell Therapie-assoziierte Ursachen derzeit eine häufige Todesursache unter NLPHL-Patient\*innen darstellen [209], [561].

## 12.12 Ursachenforschung

**Autorinnen:** Ulrike Holtkamp, Renate Pfeifer

Hintergrund: Viele Patient\*innen beschäftigen sich mit der Frage, warum sie an einem Hodgkin Lymphom erkrankt sind. Bisher konnten jedoch keine eindeutigen Ursachen für die Entstehung eines Hodgkin Lymphoms gefunden werden. Es werden verschiedene Einflussfaktoren diskutiert (u.a. EBV, Rauchen, Immunschwäche, z.B. durch HIV oder nach Organtransplantation), aber die Erkrankung kann auch auftreten, ohne dass diese Faktoren vorliegen. Die Rolle von Alkohol ist unklar. Eine erbliche Belastung wird untersucht, es gibt aber noch keine sicheren Erkenntnisse. Idealerweise könnten sich aus gesicherten Erkenntnissen zu möglichen Ursachen Ansätze für Prävention und Früherkennungsprogramme für Menschen mit familiärer Belastung ergeben.

Forschungsfragen: Welche Einflussfaktoren führen zur Entstehung eines Hodgkin Lymphom? Welche Rolle spielt insbesondere eine familiäre Prädisposition?

Herangehensweise: Registerauswertungen, Fragebogenuntersuchungen, genetische Untersuchungen

## 12.13 Übergang Kinderonkologie/Erwachsenenonkologie

**Autorinnen:** Ulrike Holtkamp, Renate Pfeifer

Hintergrund: Das Hodgkin Lymphom hat einen Häufigkeitsgipfel bei jungen Erwachsenen, aber auch Jugendliche können daran erkranken. Die Versorgung jugendlicher Patient\*innen und junger Erwachsener erfolgt strikt getrennt entweder in pädiatrischen Abteilungen oder in Abteilungen für erwachsene Patient\*innen. Dadurch haben sich jeweils eigene Strukturen, Therapieprotokolle und Leitlinienempfehlungen entwickelt. Es ist aber davon auszugehen, dass sich ein Hodgkin Lymphom bei einem 17-Jährigen und einem 18-Jährigen nicht wesentlich unterscheidet.

Forschungsfragen: Ist dies tatsächlich so? Oder gibt es evtl. doch Unterschiede, die eine unterschiedliche Versorgung rechtfertigen? Lassen sich Optimierungen erreichen durch Integration der jeweils besten Ansätze aus beiden Bereichen? Davon würden insbesondere Patient\*innen profitieren, die als Jugendliche erkranken und später im Erwachsenenbereich nachgesorgt werden müssen (Transition).

Herangehensweise: Registerauswertungen, Fragebogenuntersuchungen

## 13 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.

Die Qualitätsindikatoren werden mit dem nächsten Update dieser Leitlinie aktualisiert. Daher gelten für die jetzige Version die Qualitätsindikatoren der vorherigen Version 2.01.

**Tabelle 9: Qualitätsindikatoren**

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

### QI 1: Histologische Diagnostik (seit 2013)

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

### QI 2: Anforderungen an die Diagnostik (seit 2013)

<b>Zähler</b> Anzahl Patienten, die die Diagnostik BSG, CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax und Knochenmarkbiopsie erhalten haben  <b>Nenner</b> Alle Patienten mit gesicherter Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms	Die initialen Diagnostik-Untersuchungen <b>sollen</b> Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, bildgebende Verfahren (CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax, Sonografie und PET/CT (siehe <a href="#">Kapitel 3.4.1</a> )) umfassen.	<b>**EK, Konsens Qualitätsziel:**</b> Möglichst häufig Durchführung der genannten Diagnostik-Untersuchungen bei Patienten mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom  Der Zähler ist ggf. nicht mit dem aktualisierten einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (= BDS) der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und der Gesellschaft der
--	---	---

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
		epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Stand: 12.02.2014) abzubilden

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

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

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

<b>Zähler</b> Anzahl Patienten mit Interim-PET/CT  <b>Nenner</b> Alle Patienten mit Hodgkin-Lymphom Stadium III A o. B o Stadium IV A o. B u BEA-COPP-Chemotherapie		<b>Empfehlungsgrad A</b>  <b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Interim-PET/CT bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom und BEA-COPP-Chemotherapie  Der Zähler ist ggw. nicht mit dem aktualisierten einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (= BDS) (Stand: 12.02.2014) abzubilden
---	--	--

**QI 5: BEACOPP<sub>eskaliert</sub> bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom (seit 2013)**

<b>Zähler</b> Anzahl der Patienten mit BEA-COPP <sub>eskaliert</sub>  <b>Nenner</b> Alle erwachsenen Patienten bis zu 60 Jahren mit Erstdiagnose	Die Anzahl der Zyklen richtet sich nach dem Ergebnis des Interim-Stagings mittels PET/CT nach 2 Zyklen. PET/CT-negative Patient*innen <b>sollen</b> 2 weitere Zyklen BrECADD, PET/CT-positive Patient*innen sollen,	<b>Empfehlungsgrad A</b>  <b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Behandlung mit BEACOPP <sub>eskaliert</sub> bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom
--	---	--



Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Hodgkin Lymphom im Stadium III A o. B oder Stadium IV A o. B	wie bisher, 4 weitere Zyklen erhalten.	

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

<p><b>Zähler</b></p> <p>Anzahl Patienten mit PET/CT nach BEACOPP<sub>eskaliert</sub></p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom Stadium III A o. B oder Stadium IV A o. B u BEACOPP<sub>es-</sub> kaliert</p>	<p>Mit Hilfe der PET/CT nach Therapie <b>soll</b> das individuelle Ansprechen auf die Chemotherapie beurteilt werden.</p>	<p><b>Empfehlungsgrad A</b></p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig PET/CT nach BEACOPP- Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom</p> <p>Der Zähler ist ggw. nicht mit dem aktualisierten einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (= BDS) (Stand: 12.02.2014) abzubilden.</p>
--	---	---

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

<p><b>Zähler</b></p> <p>Anzahl Patienten mit lokaler Strahlentherapie (30 Gy)</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose Hodgkin Lymphom im Stadium III A o. B oder Stadium IV A o. B, nach BEACOPP<sub>eskaliert</sub> und mit PET positivem Resttumor</p>	<p>Patient*innen in fortgeschrittenen Stadien, die eine vorausgegangene Polychemotherapie erhalten haben und bei denen eine Indikation für eine additive Strahlentherapie besteht, <b>sollen</b> mit einer Dosis von 30 Gy bestrahlt werden.</p>	<p><b>Empfehlungsgrad A</b></p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig lokale Strahlentherapie (30 Gy) bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom</p> <p>Positiver Resttumor = nicht „no change“ im BDS</p>
--	--	---

#### QI 8: Diagnosesicherung bei Rezidiv eines NLPHL (neu 2018)

<p><b>Zähler</b></p> <p>Anzahl Patienten mit LK-Biopsie zur Diagnosesicherung</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Patienten mit Rezidiv eines NLPHL</p>	<p>Bei Patient*innen mit einem NLPHL, bei denen der Verdacht auf ein Rezidiv besteht, <b>soll</b> eine erneute Diagnosesicherung mittels Lymphknotenbiopsie erfolgen, da das Risiko für eine Transformation des</p>	<p><b>EK, Starker Konsens</b></p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig LK-Biopsie zur Diagnosesicherung bei Patienten mit Rezidiv eines NLPHL</p>
--	---	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	NLPHL in ein aggressives Non-Hodgkin Lymphom besteht.	

**QI 9: Rezidivtherapie bei Hodgkin Lymphom (seit 2013)**

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

## 14 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen .....	11
Tabelle 2: Arbeitsgruppe .....	13
Tabelle 3: Abkürzungen.....	15
Tabelle 4: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE .....	26
Tabelle 5: verwendete Empfehlungsgrade .....	27
Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke .....	27
Tabelle 7: Aktivitätsindex nach WHO .....	34
Tabelle 8: Ann-Arbor Klassifikation .....	36
Tabelle 9: Qualitätsindikatoren .....	175

## 15      **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Lymphknoten Regionen und Areale .....	37
Abbildung 2: Therapiealgorithmus Rezidivtherapie .....	96

Konsultationsfassung

## 16 Literaturverzeichnis

1. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3 Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64: 401-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208779>
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4 Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011;64: 407-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247734>
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7 Rating the quality of evidence--inconsistency. J Clin Epidemiol. 2011;64: 1294-302. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803546>
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6 Rating the quality of evidence--imprecision. J Clin Epidemiol. 2011;64: 1283-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839614>
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8 Rating the quality of evidence--indirectness. J Clin Epidemiol. 2011;64: 1303-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802903>
6. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5 Rating the quality of evidence--publication bias. J Clin Epidemiol. 2011;64: 1277-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802904>
7. Armitage J. Clinical Evaluation In: Hodgkin Lymphoma - A Comprehensive Update On Diagnostics and Clinics (Engert A, ed). Hodgkin Lymphoma. 2011;pp 65-76
8. Fuchs M. Hodgkin-Lymphome Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>. 2016; URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>
9. Fuchs R. Hodgkin Lymphom Klinik, Maligne Lymphome Diagnostik & Therapie. 2007
10. Mauch P. Clinical presentation and patterns of disease distribution in classical Hodgkin lymphoma in adults Available from: [http://cursoenarmnet/UPTODATE/contents/mobipreviewhtm?26/6/26735?source=see\\_link](http://cursoenarmnet/UPTODATE/contents/mobipreviewhtm?26/6/26735?source=see_link). 2011
11. Rosenwald A. Pathology and Molecular Pathology of Hodgkin Lymphoma In: Hodgkin Lymphoma - A Comprehensive Update On Diagnostics and Clinics (Engert A, ed). Hodgkin Lymphoma. 2011;33 -48
12. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Littooi AS, et al. 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. 2014;25: 921-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24351400>
13. Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis. Br J Haematol. 2015c;170: 356-66. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25868485>
14. Goergen H. 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. Ann Oncol. 2018;29(9): 1926

15. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3: iii70-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25185243>
16. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30: 4508-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150698>
17. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7: 1630-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2809679>
18. Purz S, Mauz-Korholz C, Korholz D, Hasenclever D, Krausse A, Sorge I, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29: 3523-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21825262>
19. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Klasa R, et al. Results of a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010;116: 283-. URL: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;116/21/283>
20. Bednaruk-Mlynski E, Pienkowska J, Skorzak A, Malkowski B, Kulikowski W, Subocz E, et al. Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56: 377-82. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/10428194.2014.919635?needAccess=true>
21. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006b;107: 52-9. URL: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/107/1/52.full.pdf>
22. Girinsky T, Auperin A, Ribrag V, Elleuch M, Ferme C, Bonniaud G, et al. Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89: 1047-52. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301614004970>
23. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. 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*. 2014;89: 854-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790512>
24. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006a;91: 482-9. URL: <http://www.haematologica.org/content/haematol/91/4/482.full.pdf>
25. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2012;1791-9. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/655/CN-00880655/frame.html>, [http://ac.els-cdn.com/S0140673611619405/1-s2.0-S0140673611619405-main.pdf?\\_tid=dc23364a-9507-11e6-ae67-00000aab0f6b&acdnat=1476777347\\_7bbee63f0430e63c4218a37237d2cfb6](http://ac.els-cdn.com/S0140673611619405/1-s2.0-S0140673611619405-main.pdf?_tid=dc23364a-9507-11e6-ae67-00000aab0f6b&acdnat=1476777347_7bbee63f0430e63c4218a37237d2cfb6)

26. Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, Mey U, Kreissl S, Greil R, et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEA-COPPescalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol.* 2017;18: 454-463. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517301031>
27. Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, Haverkamp H, Eich HT, Franke M, et al. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32: 1776-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799482>
28. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, Greil R, Meissner J, Topp M, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2): 223-234. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539742/>
29. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;379: 1791-9. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611619405>
30. Weiler-Sagie M, Kagna O, Dann EJ, Ben-Barak A, Israel O. Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41: 1133-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24570095>
31. Chen-Liang TH, Martin-Santos T, Jerez A, Senent L, Orero MT, Remigia MJ, et al. 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 multi-center series of 372 patients. *Am J Hematol.* 2015;90: 686-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925613>
32. Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma. *Blood Rev.* 2015b;29: 417-25. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X15000454>
33. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32: 3059-68. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979083/pdf/zlj3059.pdf>
34. Brilliant C, Terschueren C, Gierer S, Franklin J, Heidelberg S, Paulus U, et al. Differences in Survival Rates for Patients with Hodgkin Lymphoma, Who Were Treated Inside vs Outside Therapy Optimisation Protocols in Germany. *Blood.* 2007;110: 2321-2321
35. Liu L, Giusti F, Schaapveld M, Aleman B, Lugtenburg P, Meijnders P, et al. 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. *British Journal of Haematology.* 2017;176: 65-75. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.14379>, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.14379>
36. Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4: Cd007110. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28447341>
37. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. 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*. 2019;Jco1900964. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498753/>
38. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. 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*. 1998;16: 830-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9508163>
  39. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. 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*. 2007;25: 3495-502. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606976>
  40. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol AD, Kluin-Nelemans JC, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2006;24: 3128-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754934>
  41. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2007;357: 1916-27. URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa064601>
  42. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, et al. 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 (London, England)*. 2015;1418-27. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/269/CN-01071269/frame.html>, [http://ac.els-cdn.com/S0140673614614690/1-s2.0-S0140673614614690-main.pdf?\\_tid=adc0e348-491f-11e7-ac8a-00000aacb35e&acdnat=1496578786\\_01c7ccf921527e5e5346aeb17f859e7d](http://ac.els-cdn.com/S0140673614614690/1-s2.0-S0140673614614690-main.pdf?_tid=adc0e348-491f-11e7-ac8a-00000aacb35e&acdnat=1496578786_01c7ccf921527e5e5346aeb17f859e7d)
  43. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med*. 1992;327: 1478-84. URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199211193272102>
  44. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010b;363: 640-52. URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1000067>
  45. Sasse S, Brockelmann PJ, Goergen H, Plutschow A, Muller H, Kreissl S, et al. 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*. 2017;35: 1999-2007. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418763/>
  46. Advani RH, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Robinson KS, Gascoyne RD, et al. 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;1936-42. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/780/CN-01085780/frame.html>
  47. Noordijk EM, Thomas J, Fermé C, van 't Veer MB, Brice P, Diviné M, et al. 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). *ASCO*. 2005;23: 6505
  48. Thomas J, Ferme C, Noordijk EM, Morschhauser F, Girinsky T, Gaillard I, et al. 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 EORT-GELA H9-F



- Intergroup Randomized Trial. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2018;100: 1133-1145. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=29229324>
49. Sickinger M, von Tresckow B, Kobe C, Engert A, Borchmann P, Skoetz N. Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010533.pub2>
  50. Olszewski AJ, Shrestha R, Castillo JJ. Treatment selection and outcomes in early-stage classical Hodgkin lymphoma: analysis of the National Cancer Data Base. J Clin Oncol. 2015;33: 625-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25584010/>
  51. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. New England Journal of Medicine. 2012;366: 399-408. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149921>
  52. Hay AE, Klimm B, Chen BE, Goergen H, Shepherd LE, Fuchs M, et al. An individual patient-data comparison of combined modality therapy and ABVD alone for patients with limited-stage Hodgkin lymphoma. Ann Oncol. 2013;24: 3065-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24121121/>
  53. Andre MP, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017;Jco2016686394. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28291393>
  54. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. The New England journal of medicine. 2015;1598-607. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.nec.2015.08.001>
  55. Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, Ghalibafian M, Lefkopoulos D. 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. 2006;64: 218-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169675>
  56. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, et al. 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. 2003;21: 3601-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913100>
  57. Sasse S, Klimm B, Görgen H, Fuchs M, Heyden-Honerkamp A, Lohri A, et al. 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. 2012;23: 2953-2959. URL: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds110>
  58. Hoskin PJ, Smith P, Maughan TS, Gilson D, Vernon C, Syndikus I, et al. 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). 2005;17: 47-53. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0936655504002596>
  59. Antoni D, Natarajan-Ame S, Meyer P, Niederst C, Bourahla K, Noel G. Contribution of three-dimensional conformal intensity-modulated radiation therapy for women affected by bulky stage

- II supradiaphragmatic Hodgkin disease. *Radiat Oncol.* 2013;8: 112. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671200/pdf/1748-717X-8-112.pdf>
60. Cella L, Conson M, Pressello MC, Molinelli S, Schneider U, Donato V, et al. Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms. *Radiat Oncol.* 2013;8: 22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3641014/pdf/1748-717X-8-22.pdf>, <https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/224937/287681/1748-717X-8-22.pdf>
  61. Cella L, Liuzzi R, Magliulo M, Conson M, Camera L, Salvatore M, et al. Radiotherapy of large target volumes in Hodgkin's lymphoma: normal tissue sparing capability of forward IMRT versus conventional techniques. *Radiat Oncol.* 2010;5: 33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2881006/pdf/1748-717X-5-33.pdf>
  62. Filippi AR, Ragona R, Piva C, Scafa D, Fiandra C, Fusella M, et al. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92: 161-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863763>
  63. Koeck J, Abo-Madyan Y, Eich HT, Stieler F, Fleckenstein J, Kriz J, et al. Clinical relevance of different dose calculation strategies for mediastinal IMRT in Hodgkin's disease. *Strahlenther Onkol.* 2012;188: 653-9. URL: <https://www.springermedizin.de/clinical-relevance-of-different-dose-calculation-strategies-for-/7992990>
  64. Maraldo MV, Brodin NP, Aznar MC, Vogelius IR, Munck af Rosenschold P, Petersen PM, et al. Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2013;24: 2113-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619032>
  65. Voong KR, McSpadden K, Pinnix CC, Shihadeh F, Reed V, Salehpour MR, et al. Dosimetric advantages of a "butterfly" technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Radiat Oncol.* 2014;9: 94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4013438/pdf/1748-717X-9-94.pdf>
  66. Baues C, Marnitz S, Engert A, Baus W, Jablonska K, Fogliata A, et al. 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.* 2018;13: 122. URL: <https://ro-journal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13014-018-1066-2>
  67. Edvardsson A, Kugele M, Alkner S, Enmark M, Nilsson J, Kristensen I, et al. 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.* 2019;58: 95-104. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/0284186X.2018.1512153?needAccess=true>
  68. Zeng C, Plastaras JP, James P, Tochner ZA, Hill-Kayser CE, Hahn SM, et al. Proton pencil beam scanning for mediastinal lymphoma: treatment planning and robustness assessment. *Acta Oncologica.* 2016;55: 1132-1138. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/0284186X.2016.1191665?needAccess=true>
  69. Weber DC, Johanson S, Peguret N, Cozzi L, Olsen DR. 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.* 2011;81: 490-7. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med5&AN=20800383>

70. De Sanctis V, Bolzan C, D'Arienzo M, Bracci S, Fanelli A, Cox MC, et al. Intensity modulated radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma patients: is it better than three dimensional conformal radiotherapy?. *Radiat Oncol.* 2012;7: 129. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3484070/pdf/1748-717X-7-129.pdf>
71. Schneider U, Sumila M, Robotka J, Weber D, Gruber G. Radiation-induced second malignancies after involved-node radiotherapy with deep-inspiration breath-hold technique for early stage Hodgkin Lymphoma: a dosimetric study. *Radiat Oncol.* 2014;9: 58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942771/pdf/1748-717X-9-58.pdf>
72. Lu NN, Li YX, Wu RY, Zhang XM, Wang WH, Jin J, et al. 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.* 2012;84: 210-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22436783>
73. Parikh RR, Grossbard ML, Harrison LB, Yahalom J. Association of intensity-modulated radiation therapy on overall survival for patients with Hodgkin lymphoma. *Radiother Oncol.* 2016;118: 52-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26522061>
74. Fiandra C, Filippi AR, Catuzzo P, Botticella A, Ciammella P, Franco P, et al. Different IMRT solutions vs 3D-conformal radiotherapy in early stage Hodgkin's Lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. *Radiat Oncol.* 2012;7: 186. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3502518/pdf/1748-717X-7-186.pdf>
75. Kriz J, Spickermann M, Lehrich P, Schmidberger H, Reinartz G, Eich H, et al. 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.* 2015;191: 717-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25876905>
76. Paumier A, Khodari W, Beaudre A, Ghalibafian M, Blanchard P, Al Hamokles H, et al. Intensity-modulated radiotherapy and involved-node concept in patients with Hodgkin lymphoma: experience of the Gustave-Roussy Institute. *Cancer Radiotherapie.* 2011;15: 709-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/22116023/>
77. Rechner LA, Maraldo MV, Vogelius IR, Zhu XR, Dabaja BS, Brodin NP, et al. 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.* 2017;125: 41-47. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814017325094?via%3Dihub>
78. Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, Beaudre A, Blanchard P, el Nemr M, et al. 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.* 2012;82: 1522-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21705151>
79. Chera BS, Rodriguez C, Morris CG, Louis D, Yeung D, Li Z, et al. 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.* 2009;75: 1173-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386423>
80. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Morris CG, Latif N, Dang NH, et al. 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.* 2012;83: 260-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014950>
81. Horn S, Fournier-Bidoz N, Pernin V, Peurien D, Vaillant M, Dendale R, et al. 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 Radiotherapie*. 2016;20: 98-103. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26992750>
82. Sachsman S, Hoppe BS, Mendenhall NP, Holtzman A, Li Z, Slayton W, et al. Proton therapy to the subdiaphragmatic region in the management of patients with Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2015;56: 2019-24. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/10428194.2014.975802?needAccess=true>
83. Toltz A, Shin N, Mitrou E, Laude C, Freeman CR, Seuntjens J, et al. Late radiation toxicity in Hodgkin lymphoma patients: proton therapy's potential. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2015;16: 5386. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699298>
84. Eley JG, Friedrich T, Homann KL, Howell RM, Scholz M, Durante M, et al. Comparative Risk Predictions of Second Cancers After Carbon-Ion Therapy Versus Proton Therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2016;95: 279-86. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301616001528?via%3Dihub>
85. Hoppe BS, Hill-Kayser CE, Tseng YD, Flampouri S, Elmongy HM, Cahlon O, et al. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology*. 2017;28: 2179-2184. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28911093/>
86. Hoppe BS, Tsai H, Larson G, Laramore GE, Vargas C, Tseng YD, et al. Proton therapy patterns-of-care and early outcomes for Hodgkin lymphoma: results from the Proton Collaborative Group Registry. *Acta Oncologica*. 2016;55: 1378-1380. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/0284186X.2016.1197422?needAccess=true>
87. Ntentas G, Dedeckova K, Andrlik M, Aznar MC, George B, Kubes J, et al. Clinical Intensity Modulated Proton Therapy for Hodgkin Lymphoma: Which Patients Benefit the Most?. *Practical Radiation Oncology*. 2019;9: 179-187. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879850019300074?via%3Dihub>
88. Andre MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35: 1786-1794. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28291393>
89. Barrington SF, Phillips EH, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. 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*. 2019;37: 1732-1741. URL: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.18.01799?journalCode=jco>
90. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16: 1160-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939713>
91. Aldin A, Umlauff L, Estcourt L, Collins G, Moons K, Engert A, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9: CD012643. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31525824/>
92. Aldin A, Umlauff L, Estcourt L, Collins G, Moons K, Engert A, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1: CD012643. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31930780/>

93. de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2001;12: 29-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11249046>
94. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansen S, Dietlein M, Bischoff S, et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood*. 2001;98: 2930-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11698273>
95. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J, et al. 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*. 2001;115: 272-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11703321>
96. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, et al. 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*. 2001;115: 793-800. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843811>
97. Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, LaCasce AS, Czerminski J, Ng AK. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Ann Oncol*. 2009;20: 1848-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19541793>
98. Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, et al. 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*. 2014;32: 1188-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637998>
99. Fiaccadori V, Neven A, Fortpied C, Aurer I, Andre M, Federico M, et al. Relapse patterns in early-PET negative, limited-stage Hodgkin lymphoma (HL) after ABVD with or without radiotherapy-a joint analysis of EORTC/LYSA/FIL H10 and NCRI RAPID trials. *Br J Haematol*. 2023;200(6): 731-739. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36541117/>
100. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;373: 2499-511. URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1505949>
101. Veit-Rubin N, Rapiti E, Usel M, Benhamou S, Vinh-Hung V, Vlastos G, et al. Risk, characteristics, and prognosis of breast cancer after Hodgkin's lymphoma. *Oncologist*. 2012;17: 783-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3380877/pdf/onc783.pdf>
102. Franklin J, Eichenauer DA, Becker I, Monsef I, Engert A. 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*. 2017;9: Cd008814. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28901021>
103. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. 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*. 2010;28: 4199-206. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713848>
104. Sasse S, Brockelmann PJ, Goergen H, Plutschow A, Muller H, Kreissl S, et al. 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*. 2017;Jco2016709410. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131364/>



105. von Tresckow B, Kreissl S, Goergen H, Diehl V, Engert A, Borchmann P. eBEACOPP followed by radiotherapy of initial bulk or residual disease in advanced-stage Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of the German Hodgkin Study Group HD9 and HD12 trials. & Kreissl not published
106. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. 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. 2017;5: Cd007941. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541603>
107. Gillessen S, Plütschow A, Fuchs M, Markova J, Greil R, Topp M, et al. Intensified treatment of patients with early stage, unfavourable Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a randomised, international phase 3 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG HD14). Lancet Haematol. 2021;8(4): e278-e288. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33770483/>
108. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. Journal of Clinical Oncology. 2012;30: 907-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713848>
109. Ferme C, Divine M, Vranovsky A, Morschhauser F, Bouabdallah R, Gabarre J, et al. 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. 2005;106: 813-. URL: <http://www.bloodjournal.org/content/106/11/813>
110. Arakelyan N, Jais JP, Tomowiack C, Colombat P, Berthou C, Desablens B, et al. 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. Leukemia & lymphoma. 2013;76-82. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/800/CN-00867800/frame.html>, <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/10428194.2012.701737?needAccess=true>
111. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. J Clin Oncol. 2012;30(9): 907-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22271480/>
112. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003;348: 2386-95. URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa022473>
113. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol. 2009;27: 4548-54. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/27/27/4548.full.pdf>
114. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. J Clin Oncol. 2009;27: 805-11. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/27/5/805.full.pdf>
115. Kumar A, Casulo C, Advani R, Budde E, Barr P, Batlevi C, et al. Brentuximab Vedotin Combined With Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early-Stage, Unfavorable-Risk Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2021;39(20): 2257-2265. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909449/>

116. Fornecker L, Lazarovici J, Aurer I, Casasnovas R, Gac A, Bonnet C, et al. Brentuximab Vedotin Plus AVD for First-Line Treatment of Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma (BREACH): A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(2): 327-335. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35867960/>
117. Bröckelmann P, Bühnen I, Meissner J, Trautmann-Grill K, Herhaus P, Halbsguth T, et al. Nivolumab and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine in Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the Randomized German Hodgkin Study Group Phase II NIVAHL Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(6): 1193-1199. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36508302/>
118. Bröckelmann P, Goergen H, Keller U, Meissner J, Ordemann R, Halbsguth T, et al. Efficacy of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Classic Hodgkin Lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAHL Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(6): 872-880. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32352505/>
119. Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, Pfister B, Muller-Hermelink HK, Duhmke E, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol*. 2005;16: 124-31. URL: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/16/1/124.full.pdf>
120. Wongso D, Fuchs M, Plutschow A, Klimm B, Sasse S, Hertenstein B, et al. Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group. *J Clin Oncol*. 2013;31: 2819-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23796987>
121. Boll B, Goergen H, Behringer K, Brockelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood*. 2016;127: 2189-92. URL: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/127/18/2189.full.pdf>
122. Shaikh P, Alite F, Pugliese N, Picardi M, Vargo J. Consolidation radiotherapy following positron emission tomography complete response in early-stage Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(7): 1610-1617. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32048524/>
123. Canellos GP, Abramson JS, Fisher DC, LaCasce AS. Treatment of favorable, limited-stage Hodgkin's lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2010;28: 1611-5. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/28/9/1611.full.pdf>
124. Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD007110. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21328291>
125. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA, et al. 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*. 2005;23: 4634-42. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/23/21/4634.full.pdf>
126. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2011; URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1111961>
127. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, et al. 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*. 2008;112: 3989-94. URL: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/112/10/3989.full.pdf>

128. Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. 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*. 2015d;32: 515-24. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/08880018.2015.1085934>
129. Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. 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*. 2015a; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482577>
130. Schellong G, Potter R, Bramswig J, Wagner W, Prott FJ, Dorff W, et al. 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*. 1999;17: 3736-44. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/17/12/3736.full.pdf>
131. Hasenclever D, Brosteanu O, Gerike T, Loeffler M. Modelling of chemotherapy: the effective dose approach. *Ann Hematol*. 2001;80 Suppl 3: B89-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11757718>
132. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010c;21 Suppl 5: v168-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555072>
133. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, et al. 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*. 2015;385: 1418-27. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25539730>
134. Borchmann P. 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*. 2020
135. Wirth A, Mikhaeel NG, Aleman BMP, Pinnix CC, Constine LS, Ricardi U, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107: 909-933. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272184/>
136. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10450): 341-352. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38971175/>
137. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al. 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*. 2018;390: 2790-2802. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061295/>
138. Ferdinandus J, Müller H, Kerkhoff A, Scholl S, Ko YD, Topp M, et al. Treatment effects of BrECADD on health-related quality of life: an analysis of patient reported outcomes in the randomized international phase III German Hodgkin Study Group HD21 trial. 2024;419187
139. Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Herzberg M, Schaub V, et al. Gonadal function recovery and fertility in the phase II German Hodgkin Study Group HD21 trial. 2024;422332: S228
140. EHA 2024 Hybrid Congress. EHA2024 Hybrid Congress. 2024;8: e104. URL: <https://doi.org/10.1002/hem3.104>



141. Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang X, Sanderson RJ, Benjamin DR, Sievers EL, et al. Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugate. *Clin Cancer Res*. 2010;16: 888-97. URL: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/clinres/16/3/888.full.pdf>
142. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 2010;363: 1812-1821. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1002965>, <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1002965>
143. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30: 2183-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3646316/pdf/zlj2183.pdf>
144. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374: 2419-29. URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1510093>
145. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50: 1257-60
146. Kobe C, Goergen H, Baues C, Kuhnert G, Voltin CA, Zijlstra J, et al. Outcome-based interpretation of early interim PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132: 2273-2279. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428190903040048>
147. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncology*. 2013;14: 943-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948348>
148. Andre M, Fortpied C, Viviani S, Bellei M, Carde P, Hutchings M, et al. Overall survival impact of BEACOPP versus ABVD in advanced hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 4 randomized trials. 10th International Symposium on Hodgkin Lymphoma. 2016;101: 19 (T002). URL: <https://hal-univ-bourgogne.archives-ouvertes.fr/hal-01502859>
149. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled H, Casasnovas O, et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score  $\geq 3$ , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34: 2028-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114593>
150. Mounier N, Brice P, Bologna S, Briere J, Gaillard I, Voillat L, et al. 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. *Hematological oncology*. 2013;138-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24827123>
151. Connors J, Jurczak W, Straus D, Ansell S, Kim W, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4): 331-344. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29224502/>
152. Castellino SM, LeBlanc ML, Herrera AF, Parsons SK, Punnett A, Hodgson DC, et al. An intergroup collaboration for advanced stage classical Hodgkin lymphoma (cHL) in adolescents and young adults (AYA): SWOG S1826. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38: TPS8067. URL: [https://doi.org/10.1200/ICO.2020.38.15\\_suppl.TPS8067](https://doi.org/10.1200/ICO.2020.38.15_suppl.TPS8067)
153. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, Li H, Rutherford SC, Evens AM, et al. NIVOLUMAB(N)-AVD IMPROVES PROGRESSION-FREE SURVIVAL COMPARED TO BRENTUXIMAB VEDOTIN(BV)-AVD IN

- ADVANCED STAGE (AS) CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA (HL): RESULTS OF SWOG S1826. Hematological Oncology. 2023;41: 33. URL: [https://doi.org/10.1002/hon.3163\\_5](https://doi.org/10.1002/hon.3163_5)
154. Herrera Alex F., LeBlanc Michael, Castellino Sharon M., Li Hongli, Rutherford Sarah C., Evens Andrew M., et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. New England Journal of Medicine. 2024;391: 1379. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405888>
  155. Borchmann P, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, Schaub V, Hüttmann A, et al. Treatment Related Morbidity in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma: Results of the Ongoing, Randomized Phase III HD21 Trial By the German Hodgkin Study Group. 2022;140: 771. URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-165917>
  156. Borchmann P, Moccia AA, Greil R, Schneider G, Hertzberg M, Schaub V, et al. BRECADD IS NON-INFERIOR TO EBEACOPP IN PATIENTS WITH ADVANCED STAGE CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA: EFFICACY RESULTS OF THE GHSG PHASE III HD21 TRIAL. Hematological Oncology. 2023;41: 881. URL: [https://doi.org/10.1002/hon.3196\\_LBA5](https://doi.org/10.1002/hon.3196_LBA5)
  157. Engert A, Goergen H, Markova J, Pabst T, Meissner J, Zijlstra JM, et al. 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. 2017;1: e5-e5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723734>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6745969/>
  158. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, et al. 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. 2011;29: 4234-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990399>
  159. von Tresckow B, Kreissl S, Goergen H, Bröckelmann PJ, Pabst T, Fridrik M, et al. Intensive treatment strategies in advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trials. Lancet Haematol. 2018;5: e462-e473. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30290903/>
  160. Brincker H, Bentzen SM. A re-analysis of available dose-response and time-dose data in Hodgkin's disease. Radiother Oncol. 1994;30: 227-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8209006>
  161. Vijayakumar S, Myrianthopoulos LC. An updated dose-response analysis in Hodgkin's disease. Radiother Oncol. 1992;24: 1-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1620882>
  162. Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, Baaijens MH, Bortolus R, Lybeert ML, et al. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67: 19-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097834>
  163. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, Sextro M, Assouline D, Bartolucci AA, et al. 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. 1998;16: 818-29. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9508162>
  164. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert ML, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2003;348: 2396-406. URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa022628>
  165. Proctor SJ, White J, Jones GL. An international approach to the treatment of Hodgkin's disease in the elderly: launch of the SHIELD study programme. Eur J Haematol Suppl. 2005;63-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007871>

166. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Duhmke E, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23: 5052-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3906856/>
167. Diepstra A, van Imhoff GW, Schaapveld M, Karim-Kos H, van den Berg A, Vellenga E, et al. Latent Epstein-Barr virus infection of tumor cells in classical Hodgkin's lymphoma predicts adverse outcome in older adult patients. *J Clin Oncol*. 2009;27: 3815-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470931>
168. Allen P, Ayers A, Behera M, Evens A, Flowers C. A systematic review of therapeutic regimens for older patients with newly diagnosed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(7): 1555-1564. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102579/>
169. Evens A, Connors J, Younes A, Ansell S, Kim W, Radford J, et al. Older patients (aged  $\geq 60$  years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. *Haematologica*. 2022;107(5): 1086-1094. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34162178/>
170. Gervais-Fagnou DD, Girouard C, Laperriere N, Pintillie M, Goss PE. Breast cancer in women following supradiaphragmatic irradiation for Hodgkin's disease. *Oncology*. 1999;57: 224-31. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10545791>
171. Boll B, Bredenfeld H, Gorgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;118: 6292-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917759>
172. Radford J, Crowther D, Rohatiner A, Ryder W, Gupta R, Oza A, et al. Results of a randomized trial comparing MVPP chemotherapy with a hybrid regimen, ChIVPP/EVA, in the initial treatment of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1995;13(9): 2379-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7666097/>
173. Weekes C, Vose J, Lynch J, Weisenburger D, Bierman P, Greiner T, et al. Hodgkin's disease in the elderly: improved treatment outcome with a doxorubicin-containing regimen. *J Clin Oncol*. 2002;20(4): 1087-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11844834/>
174. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson N, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(4): 512-524. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721562/>
175. Stamatoullas A, Brice P, Gueye M, Mareschal S, Chevallier P, Bouabdallah R, et al. Autologous stem cell transplantation for patients aged 60 years or older with refractory or relapsed classical Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(7): 928-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042842/>
176. Derman B, Kordas K, Molloy E, Chow S, Dale W, Jakubowiak A, et al. Recommendations and outcomes from a geriatric assessment guided multidisciplinary clinic prior to autologous stem cell transplant in older patients. *J Geriatr Oncol*. 2021;12(4): 585-591. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33162369/>
177. Martínez C, Jorge A, Pereira A, Moreno M, Núñez J, Gayoso J, et al. Comorbidities, not age, are predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in patients older than 50 years. *Ann Hematol*. 2017;96(1): 9-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752822/>

178. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2000;18: 2615-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893294>
179. Moskowitz A, Hamlin P, Perales M, Gerecitano J, Horwitz S, Matasar M, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(4): 456-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23248254/>
180. Klimm B, Reineke T, Haverkamp H, Behringer K, Eich HT, Josting A, et al. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23: 8003-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204002>
181. Hübel K, Re A, Boumendil A, Finel H, Hentrich M, Robinson S, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral and rituximab era: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10): 1625-1631. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30804486/>
182. Alvarnas J, Le Rademacher J, Wang Y, Little R, Akpek G, Ayala E, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. *Blood*. 2016;128(8): 1050-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27297790/>
183. Bastos-Oreiro M, Balsalobre P, Miralles P, Berenguer J, Dorado N, Bailen R, et al. Autologous stem cell transplantation for lymphoma in HIV+ patients: higher rate of infections compared with non-HIV lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(9): 1716-1725. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132653/>
184. Silverberg M, Lau B, Achenbach C, Jing Y, Althoff K, D'Souza G, et al. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015;163(7): 507-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26436616/>
185. Shepherd L, Ryom L, Law M, Hatleberg C, de Wit S, Monforte A, et al. Differences in Virological and Immunological Risk Factors for Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(6): 598-607. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29267895/>
186. Kimani S, Painschab M, Horner M, Muchengeti M, Fedoriw Y, Shiels M, et al. Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV. *Lancet HIV*. 2020;7(9): e641-e651. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791045/>
187. Poizot-Martin I, Lions C, Allavena C, Huleux T, Bani-Sadr F, Cheret A, et al. Spectrum and Incidence Trends of AIDS- and Non-AIDS-Defining Cancers between 2010 and 2015 in the French Dat'AIDS Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(3): 554-563. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310788/>
188. Hoffmann C, Hentrich M, Giller D, Behrens G, Jensen B, Stoehr A, et al. 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*. 2015;16(4): 261-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25252101/>
189. Bohlius J, Schmidlin K, Boue F, Fatkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, et al. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4(+) T-cell lymphocytes. *Blood*. 2011;117: 6100-8. URL: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/117/23/6100.full.pdf>
190. Hoffmann C, Schommers P, Wolf E, Müller M, Schultze A, Krznaric I, et al. CD4+ and CD8+ T-cell kinetics in aviremic HIV-infected patients developing Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma. *AIDS*. 2016;30(5): 753-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26605513/>
191. Castillo J, Bower M, Brühlmann J, Novak U, Furrer H, Tanaka P, et al. 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*. 2015;121(3): 423-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25251326/>
192. Besson C, Lancar R, Prevot S, Brice P, Meyohas MC, Marchou B, et al. High Risk Features Contrast With Favorable Outcomes in HIV-associated Hodgkin Lymphoma in the Modern cART Era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort. *Clin Infect Dis*. 2015;61: 1469-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26223997>
  193. Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2012;30: 4111-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC320889/pdf/zlj4111.pdf>
  194. Sorigué M, García O, Tapia G, Baptista M, Moreno M, Mate J, et al. HIV-infection has no prognostic impact on advanced-stage Hodgkin lymphoma. *AIDS*. 2017;31(10): 1445-1449. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28574963/>
  195. Hentrich M, Berger M, Wyen C, Siehl J, Rockstroh JK, Muller M, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012;30: 4117-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045592>
  196. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B, et al. 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*. 2007;92: 191-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296568>
  197. Xicoy B, Miralles P, Morgades M, Rubio R, Valencia M, Ribera J. Long-term follow up of patients with human immunodeficiency virus infection and advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine. *Haematologica*. 2013;98(8): e85-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716563/>
  198. Danilov A, Li H, Press O, Shapira I, Swinnen L, Noy A, et al. Feasibility of interim positron emission tomography (PET)-adapted therapy in HIV-positive patients with advanced Hodgkin lymphoma (HL): a sub-analysis of SWOG S0816 Phase 2 trial. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(2): 461-465. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27386786/>
  199. Rubinstein P, Moore P, Rudek M, Henry D, Ramos J, Ratner L, et al. Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma. *AIDS*. 2018;32(5): 605-611. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29280762/>
  200. Gallamini A, Rossi A, Patti C, Picardi M, Romano A, Cantonetti M, et al. Consolidation Radiotherapy Could Be Safely Omitted in Advanced Hodgkin Lymphoma With Large Nodal Mass in Complete Metabolic Response After ABVD: Final Analysis of the Randomized GITIL/FIL HD0607 Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(33): 3905-3913. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946355/>
  201. Díez-Martin JL, Balsalobre P, Re A, Michieli M, Ribera JM, Canals C, et al. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2009;113: 6011-4. URL: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/113/23/6011.full.pdf>
  202. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[Erratum appears in *Lancet* 2015 Aug 8;386(9993): 532; PMID:



- 26293441]. Lancet. 2015;385: 1853-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25796459>
203. Sandoval-Sus J, Mogollon-Duffo F, Patel A, Visweshwar N, Laber D, Kim R, et al. Nivolumab as salvage treatment in a patient with HIV-related relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and liver failure with encephalopathy. J Immunother Cancer. 2017;5: 49. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/28642818/>
  204. Serrao A, Canichella M, De Luca M, Tartaglia G, Annechini G, D'Elia G, et al. Nivolumab as a safe and effective treatment in an HIV patient with refractory Hodgkin lymphoma. Ann Hematol. 2019;98(6): 1505-1506. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413900/>
  205. Chang E, Sabichi A, Kramer J, Hartman C, Royse K, White D, et al. Nivolumab Treatment for Cancers in the HIV-infected Population. J Immunother. 2018;41(8): 379-383. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/30020193/>
  206. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23784872>
  207. Nogova L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rudiger T, Josting A, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2008;26: 434-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/18086799>
  208. Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Boll B, Behringer K, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2015;33: 2857-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26240235>
  209. Eichenauer D, Plutschow A, Fuchs M, Sasse S, Baues C, Böll B, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma Treated in the HD7 to HD15 Trials: A Report From the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2020;38(7): 698-705. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31626571/>
  210. Eichenauer D, Bühnen I, Baues C, Kobe C, Kaul H, Greil R, et al. Interim PET-guided treatment for early-stage NLPHL: a subgroup analysis of the randomized GHSG HD16 and HD17 studies. Blood. 2023; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37257195/>
  211. Eichenauer D, Kreissl S, Bühnen I, Baues C, Kobe C, van Heek L, et al. PET-2-guided escalated BEACOPP for advanced nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a subgroup analysis of the randomized German Hodgkin Study Group HD18 study. Ann Oncol. 2021;32(6): 807-810. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667668/>
  212. Fanale M, Cheah C, Rich A, Medeiros L, Lai C, Oki Y, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood. 2017;130(4): 472-477. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522441/>
  213. Gotti M, Sciarra R, Pulsoni A, Merli F, Luminari S, Zerbi C, et al. Role of Rituximab Addition to First-line Chemotherapy Regimens in Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. Hemasphere. 2023;7(4): e837. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/37034003/>
  214. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2010;28: 793-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20048177>

215. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rudiger T, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood*. 2008;111: 109-11. URL: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/111/1/109.full.pdf>
216. Eichenauer DA, Goergen H, Plutschow A, Wongso D, Behringer K, Kreissl S, et al. Ofatumumab in relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: results of a phase II study from the German Hodgkin study group. *Leukemia*. 2016;30: 1425-7. URL: <http://www.nature.com/leu/journal/v30/n6/pdf/leu2015321a.pdf>
217. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32: 912-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516013>
218. Eichenauer D, Plutschow A, Schröder L, Fuchs M, Böll B, von Tresckow B, et al. Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2018;132(14): 1519-1525. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30064977/>
219. Moshe Y, Bentur OS, Lishner M, Avivi I. The management of hodgkin lymphomas in pregnancies. *European Journal of Haematology*. 2017;99: 385. URL: <https://doi.org/10.1111/ejh.12956>
220. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica*. 2007;92: 1230-7
221. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, Novack DH, Palta JR, Wagner LK, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No 36. *Med Phys*. 1995;22: 63-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715571/>
222. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhl C, Denkert C, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA Oncol*. 2015;1: 1145-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26247818/>
223. Maggen C, Dierickx D, Lugtenburg P, Laenen A, Cardonick E, Shmakov RG, et al. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol*. 2019;6: e551-e561. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31564649/>
224. Evens A, Advani R, Press O, Lossos I, Vose J, Hernandez-Ilizaliturri F, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(32): 4132-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24043736/>
225. Mocikova H, Obertlikova P, Vackova B, Trneny M. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Ann Oncol*. 2010;21: 1222-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901011>
226. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2003;14: 123-30. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488304>
227. Lee AI, Zuckerman DS, Van den Abbeele AD, Aquino SL, Crowley D, Toomey C, et al. Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis. *Cancer*. 2010;116: 3835-42. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564135>
228. Zinzani PL, Tani M, Trisolini R, Fanti S, Stefoni V, Alifano M, et al. Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. *Haematologica*. 2007;92: 771-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550849>, <http://www.haematologica.org/content/haematol/92/6/771.full.pdf>

229. Petrausch U, Samaras P, Veit-Haibach P, Tschopp A, Soyka JD, Knuth A, et al. Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up?. *Ann Oncol*. 2010;21: 1053-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914963>
230. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27: 1781-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273712>
231. El-Galaly T, Mylam K, Brown P, Specht L, Christiansen I, Munksgaard L, et al. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs. *Haematologica*. 2012;97(6): 931-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22207683/>
232. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho AD, et al. Reduced Intensity of Chemotherapy and PET-Guided Radiotherapy in Patients with Advanced Stage Hodgkin Lymphoma: The GHSG HD15 Final Results. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2011;118: 589-. URL: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cqi/content/abstract/ashmtg:118/21/589>
233. Brockelmann PJ, Muller H, Casasnovas O, Hutchings M, von Tresckow B, Jurgens M, et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2017; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327958>
234. Devillier R, Coso D, Castagna L, Brenot Rossi I, Anastasia A, Chiti A, et al. 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*. 2012;97: 1073-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3396680/pdf/0971073.pdf>
235. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;1665-70. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/360/CN-00897360/frame.html>, <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/119/7/1665.full.pdf>
236. Jabbour E, Hosing C, Ayers G, Nunez R, Anderlini P, Pro B, et al. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007;109: 2481-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17497648>
237. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;116: 4934-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733154>, <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/116/23/4934.full.pdf>
238. Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, Sarina B, Todisco E, Anastasia A, et al. 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*. 2009;145: 369-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344403>
239. Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, van Imhoff GW, Pruim J, Vaalburg W, et al. Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood*. 2007;109: 486-91. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003382>, <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/109/2/486.full.pdf>
240. Mocikova H, Pytlik R, Markova J, Steinerova K, Kral Z, Belada D, et al. Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:



- 1668-74. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699377>,  
<http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/10428194.2011.573889?needAccess=true>
241. Adams HJ, Kwee TC. Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2016;95: 695-706. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4819743/pdf/277\\_2016\\_Article\\_2619.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4819743/pdf/277_2016_Article_2619.pdf)
  242. Palmer J, Goggins T, Broadwater G, Chao N, Horwitz M, Beaven A, et al. 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.* 2011;46: 847-51. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20856212>, <http://www.nature.com/bmt/journal/v46/n6/pdf/bmt2010203a.pdf>
  243. Sucak GT, Ozkurt ZN, Suyani E, Yasar DG, Akdemir OU, Aki Z, et al. Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival. *Ann Hematol.* 2011;90: 1329-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437590>
  244. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet.* 1993;341: 1051-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8096958>
  245. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359: 2065-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12086759>
  246. Josting A, Muller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Dohner H, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28: 5074-80. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20975066>
  247. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, Al-Farsi K, Franke N, Keating A, et al. High-dose chemotherapy and ASCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2011; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21243027>, <http://www.nature.com/bmt/journal/v46/n10/pdf/bmt2010294a.pdf>
  248. Boll B, Gorgen H, Arndt N, Plutschow A, Fuchs M, Diehl V, et al. Relapsed Hodgkin Lymphoma in Elderly Patients: A Comprehensive Analysis From the German Hodgkin Study Group (GHSG). *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2011;118: 92-. URL: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;118/21/92>
  249. Smith SM, van Besien K, Carreras J, Bashey A, Cairo MS, Freytes CO, et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14: 904-12. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640574>
  250. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002;13: 1628-35. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12377653](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12377653)
  251. Chen R, Palmer JM, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen BT, et al. 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.* 2015;21: 2136-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4639410/pdf/nihms723908.pdf>

252. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, et al. 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.* 2015;16: 284-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25683846>
253. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007;92: 35-41. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17229633](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17229633), <http://www.haematologica.org/content/haematol/92/1/35.full.pdf>
254. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. 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 LY12. *J Clin Oncol.* 2014;32: 3490-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/>
255. Moccia AA, Hitz F, Hoskins P, Klasa R, Power MM, Savage KJ, et al. 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.* 2017;58: 324-332. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27347845/>
256. Kersten M, Driessen J, Zijlstra J, Plattel W, Morschhauser F, Lugtenburg P, et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. *Haematologica.* 2021;106(4): 1129-1137. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273476/>
257. Moskowitz A, Shah G, Schöder H, Ganesan N, Drill E, Hancock H, et al. Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(28): 3109-3117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34170745/>
258. Bryan L, Casulo C, Allen P, Smith S, Savas H, Dillehay G, et al. Pembrolizumab Added to Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Chemotherapy for Relapsed or Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: A Multi-institutional Phase 2 Investigator-Initiated Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(5): 683-691. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36928527/>
259. Mei M, Lee H, Palmer J, Chen R, Tsai N, Chen L, et al. Response-adapted anti-PD-1-based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. *Blood.* 2022;139(25): 3605-3616. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35316328/>
260. Advani R, Moskowitz A, Bartlett N, Vose J, Ramchandren R, Feldman T, et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood.* 2021;138(6): 427-438. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33827139/>
261. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(21): 2131-2136. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28441111>
262. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood.* 2019;134: 1144-1153. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31409671/>
263. Walewski J, Hellmann A, Siritanaratkul N, Ozsan G, Ozcan M, Chuncharunee S, et al. 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. 2018;183(3): 400-410. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168134/>
264. T099: High efficacy and durability of second-line therapy with pembrolizumab, gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin in the phase II study for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. HemaSphere. 6: URL: [https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/10005/t099\\_high\\_efficacy\\_and\\_durability\\_of\\_second\\_line.99.aspx](https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/10005/t099_high_efficacy_and_durability_of_second_line.99.aspx)
  265. Brandwein JM, Callum J, Sutcliffe SB, Scott JG, Keating A. Evaluation of cytoreductive therapy prior to high dose treatment with autologous bone marrow transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease. Bone Marrow Transplant. 1990;5: 99-103. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2310878>
  266. Stewart AK, Brandwein JM, Sutcliffe SB, Scott JG, Keating A. Mini-beam as Salvage Chemotherapy for Refractory Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. Leuk Lymphoma. 1991;5: 111-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21269069>, <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/10428199109068113?needAccess=true>
  267. Moskowitz C, Matasar M, Zelenetz A, Nimer S, Gerecitano J, Hamlin P, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. Blood. 2012;119(7): 1665-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184409/>
  268. Merryman RW, Castagna L, Giordano L, Ho VT, Corradini P, Guidetti A, et al. Allogeneic transplantation after PD-1 blockade for classic Hodgkin lymphoma. 2021;35: 2672-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33658659/>
  269. Morschhauser F, Brice P, Ferme C, Divine M, Salles G, Bouabdallah R, et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. J Clin Oncol. 2008;26: 5980-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19018090>
  270. Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, Ghez D, Dupuis J, Marçais A, et al. 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. 2016;101: 474-81. URL: <http://www.haematologica.org/content/haematol/101/4/474.full.pdf>
  271. Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD, Hogge DE, Klasa RJ, Nantel SH, et al. 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. 1995;86: 451-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541661>, <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/86/2/451.full.pdf>
  272. Crump M, Smith AM, Brandwein J, Couture F, Sherret H, Sutton DM, et al. 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. 1993;11: 704-11. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8478664](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8478664)
  273. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood. 2018;132: 2639-2642. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266774/>
  274. Marouf A, Cottreau A, Kanoun S, Deschamps P, Meignan M, Franchi P, et al. Outcomes of refractory or relapsed Hodgkin lymphoma patients with post-autologous stem cell transplantation

- brentuximab vedotin maintenance: a French multicenter observational cohort study. *Haematologica*. 2022;107(7): 1681-1686. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34965701/>
275. Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23: 1522-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632410>
276. Bröckelmann P, Müller H, Guhl T, Behringer K, Fuchs M, Moccia A, et al. Relapse After Early-Stage, Favorable Hodgkin Lymphoma: Disease Characteristics and Outcomes With Conventional or High-Dose Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2021;39(2): 107-115. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058716/>
277. Ruffer JU, Ballova V, Glossmann J, Sieber M, Franklin J, Nogova L, et al. 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*. 2005;46: 1561-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236610>, <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10428190500178167?needAccess=true>
278. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128: 1562-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27432875/>
279. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. 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*. 2018;36: 1428-1439. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29584546/>
280. Devizzi L, Santoro A, Bonfante V, Viviani S, Balzarini L, Valagussa P, et al. Vinorelbine: an active drug for the management of patients with heavily pretreated Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1994;5: 817-20. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531487>
281. Little R, Wittes RE, Longo DL, Wilson WH. Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. *J Clin Oncol*. 1998;16: 584-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469345>
282. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31: 456-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3862960/pdf/zlj456.pdf>
283. Ansell S, Bröckelmann P, von Keudell G, Lee H, Santoro A, Zinzani P, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study. *Blood Adv*. 2023;7(20): 6266-6274. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37530622/>
284. Armand P, Zinzani P, Lee H, Johnson N, Brice P, Radford J, et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2023;142(10): 878-886. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37319435/>
285. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani P, Timmerman JM, Ansell S, et al. 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*. 2016; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27451390>
286. Akpek G, Ambinder RF, Piantadosi S, Abrams RA, Brodsky RA, Vogelsang GB, et al. Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2001;19: 4314-21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731514>

287. Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, Armitage JO, Gale RP, Champlin RE, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1996;14: 572-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636773>
288. Milpied N, Fielding AK, Pearce RM, Ernst P, Goldstone AH. 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*. 1996;14: 1291-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648386>
289. Genadieva-Stavrik S, Boumendil A, Dreger P, Peggs K, Briones J, Corradini P, et al. 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. *Ann Oncol*. 2016;27: 2251-2257. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007754/>
290. Martino M, Festuccia M, Fedele R, Console G, Cimminiello M, Gavarotti P, et al. Salvage treatment for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: role of allografting, brentuximab vedotin and newer agents. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16: 347-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26652934/>
291. Gauthier J, Castagna L, Garnier F, Guillaume T, Socie G, Maury S, et al. 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*. 2017;52: 689-696. URL: <http://www.nature.com/bmt/journal/v52/n5/pdf/bmt2016349a.pdf>
292. Gauthier J, Poiré X, Gac AC, Leclerc M, Guillaume T, Chalandon Y, et al. 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 Transplant*. 2018;53: 400-409. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29330405/>
293. Gayoso J, Balsalobre P, Pascual MJ, Castilla-Llorente C, López-Corral L, Kwon M, et al. Busulfan-based reduced intensity conditioning regimens for haploidentical transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: Spanish multicenter experience. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51: 1307-1312. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159177/>
294. Giaccone L, Festuccia M, Zallio F, Sorasio R, Brunello L, Maffini E, et al. Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52: 1208-1211. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581461/>
295. Lacerda MP, Arrais Rodrigues C, Pereira AD, Novis Y, Fonseca M, Silva RL, et al. Human Leukocyte Antigen-Haploidentical Transplantation for Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: A Multicenter Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23: 705-707. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108270/>
296. Mariotti J, Devillier R, Bramanti S, Sarina B, Furst S, Granata A, et al. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24: 627-632. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29197681/>
297. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51: 521-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26726948/>



298. Bachanova V, Burns LJ, Wang T, Carreras J, Gale RP, Wiernik PH, et al. Alternative donors extend transplantation for patients with lymphoma who lack an HLA matched donor. *Bone Marrow Transplantation*. 2015;50: 197-203. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25402415>
299. Messer M, Steinzen A, Vervolgyi E, Lerch C, Richter B, Dreger P, et al. Unrelated and alternative donor allogeneic stem cell transplant in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Leukemia & Lymphoma*. 2014;55: 296-306. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10428194.2013.802780>
300. Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, et al. 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*. 2008;26: 455-62. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086796>
301. Gauthier J, Poiré X, Gac AC, Leclerc M, Guillaume T, Chalandon Y, et al. 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 Transplant*. 2018;53: 400-409. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29330405/>
302. Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*. 2009;94: 230-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066328>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635413/pdf/0940230.pdf>
303. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2012;97: 310-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993674>
304. Ijaz A, Khan A, Malik S, Faridi W, Fraz M, Usman M, et al. Significant Risk of Graft-versus-Host Disease with Exposure to Checkpoint Inhibitors before and after Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(1): 94-99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30195074/>
305. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet*. 2005;365: 1934-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15936420>
306. Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1: Cd009075. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702150/>
307. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1: Cd004386. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258955>
308. Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *Br J Cancer*. 2009;101 Suppl 1: S11-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752225/pdf/6605270a.pdf>

309. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005;353: 988-98. URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa050078>
310. Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucaneve G, Gafter-Gvili A, Fraser A, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer*. 2006;107: 1743-51. URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/cncr.22205/asset/22205\\_ft.pdf?v=1&t=j7vpmo7t&s=281032531643b51a4e79b649b1917128455a6479](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/cncr.22205/asset/22205_ft.pdf?v=1&t=j7vpmo7t&s=281032531643b51a4e79b649b1917128455a6479)
311. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142: 979-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15968013>
312. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD004386. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235360>
313. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients. *Isr Med Assoc J*. 2007;9: 460-2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16977651>
314. van de Wetering MD, de Witte MA, Kremer LC, Offringa M, Scholten RJ, Caron HN. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2005;41: 1372-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15913983>
315. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 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*. 2011;47: 8-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095116>
316. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD003189. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843642>
317. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235597>
318. Evens AM, Cilley J, Ortiz T, Gounder M, Hou N, Rademaker A, et al. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol*. 2007;137: 545-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17459049>
319. Nangalia J, Smith H, Wimperis JZ. Isolated neutropenia during ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma does not require growth factor support. *Leuk Lymphoma*. 2008;49: 1530-6. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10428190802210718?needAccess=true>
320. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol*. 2007;18: 376-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071938>
321. Minuk LA, Monkman K, Chin-Yee IH, Lazo-Langner A, Bhagirath V, Chin-Yee BH, et al. 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*. 2011; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740297>

322. Engert A, Bredenfeld H, Dohner H, Ho AD, Schmitz N, Berger D, et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Haematologica*. 2006;91: 546-9. URL: <http://www.haematologica.org/content/haematol/91/4/546.full.pdf>
323. Engel C, Loeffler M, Schmitz S, Tesch H, Diehl V. Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. 2000;11: 1105-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061603>
324. Faber E, Pytlik R, Slaby J, Zapletalova J, Kozak T, Raida L, et al. Individually determined dosing of filgrastim after autologous peripheral stem cell transplantation in patients with malignant lymphoma--results of a prospective multicentre controlled trial. *Eur J Haematol*. 2006;77: 493-500. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17042769>
325. Vanstraelen G, Frere P, Ngirabacu MC, Willems E, Fillet G, Beguin Y. Pegfilgrastim compared with Filgrastim after autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2006;34: 382-8. URL: <http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/6315/1/Neulasta-AutoP-BSC-Exp.Hematol.pdf>
326. Glossmann JP, Engert A, Wassmer G, Flechtner H, Ko Y, Rudolph C, et al. Recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in patients with relapsed lymphoma treated with aggressive sequential salvage chemotherapy--results of a randomized trial. *Ann Hematol*. 2003;82: 469-75. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00277-003-0695-0.pdf>
327. Chao NJ, Schriber JR, Long GD, Negrin RS, Catolico M, Brown BW, et al. 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*. 1994;83: 2823-8. URL: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/83/10/2823.full.pdf>
328. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 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. *Ann Oncol*. 2016;27: v119-v133. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664248>
329. Herrstedt J, Roila F, Warr D, Celio L, Navari RM, Hesketh PJ, et al. 2016 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: Prevention of Nausea and Vomiting Following High Emetic Risk Chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2017;25: 277-288. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00520-016-3313-0.pdf>
330. Roila F, Warr D, Hesketh PJ, Gralla R, Herrstedt J, Jordan K, et al. Erratum to: 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2017;25: 295-296. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00520-016-3405-x.pdf>
331. Lillevang S, Andersen C, Schmidt K, Riisom K. [Transfusion-associated graft-vs-host disease in a patient with Hodgkin's disease]. *Ugeskr Laeger*. 1992;154: p2979-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1462387>
332. Baglin T, Joysey V, Horsford J, Johnson R, Broadbent V, Marcus R. Transfusion-associated graft-versus-host disease in patients with Hodgkin's disease and T cell lymphoma. *Transfus Med*. 1992;2: p195-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1308830>
333. Decoste S, Boudreaux C, Dover J. Transfusion-associated graft-vs-host disease in patients with malignancies Report of two cases and review of the literature [see comments]. *Arch Dermatol*. 1990;126: p1324-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2221937>



334. Haverkamp H, Boll B, Eichenauer DA, Sasse S, Fuchs M, Borchmann P, et al. 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*. 2015;33: 2430-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26101245/>
335. Borchmann S, Cirillo M, Goergen H, Meder L, Sasse S, Kreissl S, et al. Pretreatment Vitamin D Deficiency Is Associated With Impaired Progression-Free and Overall Survival in Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(36): 3528-3537. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622132/>
336. Qin J, Yin H, Wu J, Chen R, Xia Y, Wang L, et al. 25-Hydroxy vitamin D deficiency predicts inferior prognosis in Hodgkin lymphoma. *Leuk Res*. 2021;105: 106580. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33836479/>
337. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, Heaney R, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7): 1911-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646368/>
338. van Groningen L, Opdenoordt S, van Sorge A, Telting D, Giesen A, de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4): 805-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20139241/>
339. Jabs JM, Poeschel V, Sötker M, Habersang K, Mahlberg R, Keller U, et al. Fast-Track Schedule for Vitamin D3 Substitution in Patients with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 2020;136: 11. URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134944>
340. Aisner J, Wiernik P, Pearl P. Pregnancy outcome in patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1993;11: p507-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445425>
341. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1999;33: 29-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10401494>
342. Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, Connelly RR, Myers MH, Lynch CF, et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet*. 1998;62: 45-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1376803/>
343. Chow EJ, Kamineni A, Daling JR, Fraser A, Wiggins CL, Mineau GP, et al. Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163: 887-94. URL: [http://archpedi.jamanetwork.com/data/journals/peds/5165/poa90028\\_887\\_894.pdf](http://archpedi.jamanetwork.com/data/journals/peds/5165/poa90028_887_894.pdf)
344. Green DM, Sklar CA, Boice JD, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;27: 2374-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2677923/pdf/zlj2374.pdf>
345. Janov A, Anderson J, Cella D, Zuckerman E, Kornblith A, Holland J, et al. Pregnancy outcome in survivors of advanced Hodgkin disease [published erratum appears in *Cancer* 1993 Jan 15; 71(2): 492]. *Cancer*. 1992;70: p688-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1394054>
346. Balcersek M, Behringer K, Borgmann-Staudt A, Bürkle C, Fehm T, Fey M, et al. Perspektive Fertilität Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Massnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen. 2016; URL: <https://www.ferring.de/assets/Uploads/FG004750-von-Wolff-Perspektive-Fertilitaet-Fertilitaetsprotektive-Massnahmen.pdf>
347. Balcersek M, Barnbrock A, Behringer K, Borgmann-Staudt A, Bürkle C, Dittrich R, et al. Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-

- onkologischen Erkrankungen. 2020; URL: <https://www.sgrm.org/uploads/files/FertiSave/Ferti-PROTEKT-Buch.pdf>
348. Behringer K, Muller H, Gorgen H, Flechtner HH, Brillant C, Halbsguth TV, et al. Sexual quality of life in Hodgkin Lymphoma: a longitudinal analysis by the German Hodgkin Study Group. *British journal of cancer*. 2013;108: 49-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3553532/>
  349. Anderson RA, Remedios R, Kirkwood AA, Patrick P, Stevens L, Clifton-Hadley L, et al. 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*. 2018;19: 1328. URL: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30500-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30500-X)
  350. Demeestere I, Racape J, Dechene J, Dupuis J, Morschhauser F, De Wilde V, et al. Gonadal Function Recovery in Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With a PET-Adapted Regimen: Prospective Analysis of a Randomized Phase III Trial (AHL2011). *J Clin Oncol*. 2021;39(29): 3251-3260. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34156881/>
  351. Behringer K, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibi AS, Rosenbrock J. 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*. 2012;1818-25. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/402/CN-00853402/frame.html>
  352. Blumenfeld Z, Zur H, Mischari O, Schultz N, Balbir-Gurman A. Cotreatment with GnRH-agonist before and in parallel to gonadotoxic chemotherapy significantly preserves fertility and increases pregnancy rate in addition to cyclic ovarian function. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. 2014;226a. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/610/CN-01061610/frame.html>, [http://rsx.sagepub.com/content/21/3\\_suppl/71A.full.pdf](http://rsx.sagepub.com/content/21/3_suppl/71A.full.pdf)
  353. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. 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*. 2011;306: 269-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771987>
  354. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, et al. 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*. 2016;34: 2568-74. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/34/22/2568.full.pdf>
  355. Karimi Zarchi M, Forat-Yazdi M, Nakhai-Moghadam M, Teimoori S, Soltani H. Ovarian function preservation by GnRH agonists during chemotherapy with cyclophosphamide in breast cancer patients- A double blind randomized control trial clinical. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2012;10. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/900/CN-01091900/frame.html>
  356. Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117: 561-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153828>, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10549-009-0313-5.pdf>
  357. von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, Keros V, Maltaris T, Montag M, et al. 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*. 2009;45: 1547-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264478>
  358. Wilson C, Gossiel F, Leonard R, Anderson RA, Adamson DJA, Thomas G, et al. Goserelin, as an ovarian protector during (neo)adjuvant breast cancer chemotherapy, prevents long term altered

- bone turnover. *Journal of Bone Oncology*. 2016;43-9. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/963/CN-01137963/frame.html>
359. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3: Cd008018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30827035/>
360. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril*. 2013;99: 1503-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635349/>
361. Holloch P, Wald M. Current options for preservation of fertility in the male. *Fertil Steril*. 2011;96: 286-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704314>
362. Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, et al. Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. *J Clin Oncol*. 2011;29: 1607-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402606>
363. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, et al. 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. *Ann Oncol*. 2010;21: 2052-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20305034>
364. Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, Loredana G, Cristina L, Vincenzo L. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). *Hematology*. 2007;12: 141-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17454195>
365. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2009;91: 694-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18675959>
366. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril*. 2008;89: 166-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601603>
367. Castelo-Branco C, Nomdedeu B, Camus A, Mercadal S, Martinez de Osaba MJ, Balasch J. 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*. 2007;87: 702-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17173900>
368. Nitzschke M, Raddatz J, Bohlmann MK, Stute P, Strowitzki T, von Wolff M. GnRH analogs do not protect ovaries from chemotherapy-induced ultrastructural injury in Hodgkin's lymphoma patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282: 83-8. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00404-009-1308-5.pdf>
369. Huser M, Crha I, Ventruba P, Hudecek R, Zakova J, Smardova L, et al. Prevention of ovarian function damage by a GnRH analogue during chemotherapy in Hodgkin lymphoma patients. *Hum Reprod*. 2008;23: 863-8. URL: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.545.8632&rep=rep1&type=pdf>
370. Behringer K, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibl AD, Rosenbrock J, et al. 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*. 2012;23: 1818-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228451>
371. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update*. 2008;14: 543-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18824495>
  372. Donnez J, Dolmans MM. Preservation of fertility in females with haematological malignancy. *Br J Haematol*. 2011;154: 175-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21564077>
  373. Donnez J, Dolmans M. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017;377(17): 1657-1665. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29069558/>
  374. Deutsches Ärzteblatt. Deutsches Ärzteblatt, Juni 2023. 2023;120
  375. Lawrenz B, Henes M, Neunhoeffer E, Fehm T, Lang P, Schwarze CP. Fertility preservation in girls and adolescents before chemotherapy and radiation - review of the literature. *Klinische Pädiatrie*. 2011;223: 126-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21472633>
  376. Shaw JM, Bowles J, Koopman P, Wood EC, Trounson AO. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod*. 1996;11: 1668-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8921114>
  377. Seshadri T, Gook D, Lade S, Spencer A, Grigg A, Tiedemann K, et al. 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*. 2006;94: 1007-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361234/pdf/94-6603050a.pdf>
  378. Bittinger S, Nazaretian S, Gook D, Parmar C, Harrup R, Stern C. Detection of Hodgkin lymphoma within ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2011;95(2): 803.e3-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20801440/>
  379. Meirow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod*. 2008;23: 1007-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344563>
  380. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril*. 2004;81: 342-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14967371>
  381. Bahadur G, Ling KL, Hart R, Ralph D, Wafa R, Ashraf A, et al. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod*. 2002;17: 3157-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456617>
  382. Bonetti TC, Pasqualotto FF, Queiroz P, Iaconelli A, Borges E. Sperm banking for male cancer patients: social and semen profiles. *Int Braz J Urol*. 2009;35: 190-7; discussion 197-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409123>
  383. Chung K, Irani J, Knee G, Efymow B, Blasco L, Patrizio P. Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113 Suppl 1: S7-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041122>
  384. Robertson JA, Bonnicksen AL, Amato P, Brzyski RG, Damewood MD, Greenfield D, et al. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril*. 2005;83: 1622-8
  385. Gandini L, Lombardo F, Salacone P, Paoli D, Anselmo AP, Culasso F, et al. Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality. *Hum Reprod*. 2003;18: 796-801. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660273>

386. Rueffer U, Breuer K, Josting A, Lathan B, Sieber M, Manzke O, et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol.* 2001;12: 1307-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697845>
387. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol.* 2008;19: 1795-801. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18544558>
388. Viviani S, Ragni G, Santoro A, Perotti L, Caccamo E, Negretti E, et al. Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. *Eur J Cancer.* 1991;27: 1389-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1835853>
389. Turner J, Zapart S, Pedersen K, Rankin N, Luxford K, Fletcher J. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. *Psychooncology.* 2005;14: 159-73. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15669019>
390. Rodin G, Zimmermann C, Mayer C, Howell D, Katz M, Sussman J, et al. Clinician-patient communication: evidence-based recommendations to guide practice in cancer. *Current Oncology.* 2009;16: 42-49. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2794681/>, <http://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/download/432/402>
391. Berg M, Ngune I, Schofield P, Grech L, Juraskova I, Strasser M, et al. Effectiveness of online communication skills training for cancer and palliative care health professionals: A systematic review. *Psychooncology.* 2021;30(9): 1405-1419. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909328/>
392. Bensing J, Deveugele M, Moretti F, Fletcher I, van Vliet L, Van Bogaert M, et al. How to make the medical consultation more successful from a patient's perspective? Tips for doctors and patients from lay people in the United Kingdom, Italy, Belgium and the Netherlands. *Patient Educ Couns.* 2011;84(3): 287-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21795007/>
393. Baile WF, Lenzi R, Kudelka AP, Maguire P, Novack D, Goldstein M, et al. Improving physician-patient communication in cancer care: outcome of a workshop for oncologists. *J Cancer Educ.* 1997;12: 166-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9376255>
394. Siminoff LA, Fetting JH, Abeloff MD. Doctor-patient communication about breast cancer adjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 1989;7: 1192-200. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2671280>
395. Luker KA, Beaver K, Leinster SJ, Owens RG. Information needs and sources of information for women with breast cancer: a follow-up study. *J Adv Nurs.* 1996;23: 487-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8655823>
396. Wunsch A, Bergelt C, Götze H, Karger A, Oechsle K, Rüffer JU, et al. Kommunikationstrainings für onkologisch tätige Ärzt\*innen in Deutschland. Welche Angebote gibt es und wie werden die Forderungen des Nationalen Krebsplans erfüllt?. 2021;5/2021: URL: <https://www.springer-medizin.de/psychoonkologie/pflege/kommunikationstrainings-fuer-onkologisch-taetige-aerztinnen-in-/19632960>
397. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94: 182-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11830608/>
398. Lee H, Lee H, Bhatt D, Lee G, Han J, Shin D, et al. Smoking habit change after cancer diagnosis: effect on cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2023; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37260198/>
399. Kognitive Dysfunktion bei Krebspatienten. *Im Focus Onkologie.* 2017;20: 34



400. Kuhnt S. "Fatigue Therapiemanual". 2017; URL: [https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/wp-content/uploads/2017/10/LO\\_therapie\\_manual\\_Ansicht.pdf](https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/wp-content/uploads/2017/10/LO_therapie_manual_Ansicht.pdf)
401. Kreissl S, Mueller H, Goergen H, Mayer A, Brilliant C, Behringer K, et al. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol*. 2016;17: 1453-1462. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27612583/>
402. 'Rehabilitation Vom Antrag bis zur Nachsorge - für Aerzte, Psychologische Psychotherapeuten und andere Gesundheitsberufe', Hodgkin Lymphoma. 2018
403. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11: Cd006145. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152233/>
404. Bennett S, Pigott A, Beller EM, Haines T, Meredith P, Delaney C. Educational interventions for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11: Cd008144. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27883365/>
405. Mehnert A, de Boer A, Feuerstein M. Employment challenges for cancer survivors. *Cancer*. 2013;119 Suppl 11: 2151-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23695927/>
406. Rasmussen DM, Elverdam B. The meaning of work and working life after cancer: an interview study. *Psychooncology*. 2008;17: 1232-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18623607/>
407. Verbeek J, Spelten E, Kammeijer M, Sprangers M. Return to work of cancer survivors: a prospective cohort study into the quality of rehabilitation by occupational physicians. *Occupational and environmental medicine*. 2003;60: 352-357. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12709521/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1740540/>
408. Mehnert A, Koch U. Predictors of employment among cancer survivors after medical rehabilitation--a prospective study. *Scand J Work Environ Health*. 2013;39: 76-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22422040/>
409. GEKID . Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV (GEKID) Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland. 2012
410. Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013
411. de Boer AG, Verbeek JH, Spelten ER, Uitterhoeve AL, Ansink AC, de Reijke TM, et al. Work ability and return-to-work in cancer patients. *Br J Cancer*. 2008;98: 1342-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18349834/>
412. McGrath PD, Hartigan B, Holewa H, Skarparis M. Returning to work after treatment for haematological cancer: findings from Australia. *Support Care Cancer*. 2012;20: 1957-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22033835/>
413. Roelen CAM, Koopmans PC, Groothoff JW, van der Klink JJL, Bültmann U. Return to work after cancer diagnosed in 2002, 2005 and 2008. *Journal of occupational rehabilitation*. 2011;21: 335-341. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21796373/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3173615/>
414. Buerger W. Positive und gesundheitsförderliche Aspekte der Arbeit und ihre Bedeutung für Patienten in medizinischer Rehabilitation. 1998
415. Löffler S, Gerlich C, Lukasczik M, Wolf HD, Vogel H, Dr. Neuderth S. Praxishandbuch Arbeits- und berufsbezogene Orientierung in der medizinischen Rehabilitation. 2011

416. Kähnert H, Exner A, Brand S, Leibbrand B. Entwicklung und Bewertung der beruflich-orientierten Intervention "Perspektive Job" für die onkologische Rehabilitation. *Rehabilitation*. 2016;55: 155-156. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0042-104451>
417. Manteuffel Lv. Medizinische Rehabilitation: Berufliche Teilhabe als Leitziel. *Dtsch Arztebl International*. 2011;108: 154-6. URL: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=80534>
418. Peteet JR. Cancer and the meaning of work. *Gen Hosp Psychiatry*. 2000;22: 200-5. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163834300000761>
419. Bottcher HM, Steimann M, Rotsch M, Zurborn KH, Koch U, Bergelt C. Occupational stress and its association with early retirement and subjective need for occupational rehabilitation in cancer patients. *Psychooncology*. 2013;22: 1807-14. URL: <https://online-library.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pon.3224>
420. Bottcher HM, Steimann M, Ullrich A, Rotsch M, Zurborn KH, Koch U, et al. Work-related predictors of not returning to work after inpatient rehabilitation in cancer patients. *Acta Oncol*. 2013;52: 1067-75. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/0284186X.2013.792991?needAccess=true>
421. Feuerstein M, Todd BL, Moskowitz MC, Bruns GL, Stoler MR, Nassif T, et al. Work in cancer survivors: a model for practice and research. *J Cancer Surviv*. 2010;4: 415-37. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11764-010-0154-6.pdf>
422. de Boer AG, Taskila T, Ojajarvi A, van Dijk FJ, Verbeek JH. Cancer survivors and unemployment: a meta-analysis and meta-regression. *Jama*. 2009;301: 753-62. URL: [https://jamanet-work.com/journals/jama/articlepdf/183387/jcr90000\\_753\\_762.pdf](https://jamanet-work.com/journals/jama/articlepdf/183387/jcr90000_753_762.pdf)
423. Heim M. Onkologische Rehabilitation: Wege zurück ins Leben. *Hämatologie & Onkologie*. 2008;8-12. URL: <http://docplayer.org/24025249-Onkologische-rehabilitation-wege-zurueck-ins-leben.html>
424. Mehnert A, Härter M, Koch U. Long-term effects of cancer Aftercare and rehabilitation requirements. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2012;55: 509-15. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00103-012-1447-x.pdf>
425. Pryce J, Munir F, Haslam C. Cancer survivorship and work: symptoms, supervisor response, co-worker disclosure and work adjustment. *J Occup Rehabil*. 2007;17: 83-92. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10926-006-9040-5.pdf>
426. Bartel S. Return to Work im Spannungsfeld zwischen Erwerbs- und Gesundheitsorientierung. *Rehabilitation*. 2019;58: 172-180. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0862-9273.pdf>
427. Bürger W, Deck R. SIBAR – ein kurzes Screening-Instrument zur Messung des Bedarfs an berufsbezogenen Behandlungsangeboten in der medizinischen Rehabilitation. *Rehabilitation*. 2009;48: 211-221. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0029-1231062.pdf>
428. Sautier LP, Scherwath A, Weis J, Sarkar S, Bosbach M, Schendel M, et al. Erfassung von Arbeitsengagement bei Patienten mit hämatologischen Malignomen: Die psychometrischen Eigenschaften der deutschen Version der Utrecht Work Engagement Scale 9 (UWES-9). *Rehabilitation*. 2015;54: 297-303. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0035-1555912.pdf>
429. Mehnert A. Employment and work-related issues in cancer survivors. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2011;77: 109-30. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842810000053>

430. Mehnert A, Barth J, Gaspar M, Leibbrand B, Kegel CD, Bootsvelde W, et al. Predictors of early re-tirement after cancer rehabilitation-a longitudinal study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016;26: URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ecc.12528>
431. Dryver ET, Jernstrom H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *Br J Cancer*. 2003;89: 482-486. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6601052>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2394389/pdf/89-6601052a.pdf>
432. Radford JA, Eardley A, Woodman C, Crowther D. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. *BMJ*. 1997;314: 343. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2125852/pdf/9040326.pdf>
433. Torrey MJ, Poen JC, Hoppe RT. Detection of relapse in early-stage Hodgkin's disease: role of routine follow-up studies. *J Clin Oncol*. 1997;15: 1123-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060554>
434. Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, Linderroth J, Mylam KJ, Molin D, et al. No survival benefit associated with routine surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-based observational study. *Br J Haematol*. 2016;173: 236-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26846879>
435. Basciano BA, Moskowitz C, Zelenetz AD. Impact of Routine Surveillance Imaging on the Outcome of Patients with Relapsed Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2009;114: 1558-1558
436. Goldschmidt N, Or O, Klein M, Savitsky B, Paltiel O. The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Annals of hematology*. 2011;90: 165-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20706721>
437. Guadagnolo BA, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK. Cost-Effectiveness Analysis of Computerized Tomography in the Routine Follow-Up of Patients After Primary Treatment for Hodgkin's Disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24: 4116-4122. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/24/25/4116.abstract>, <http://jco.ascopubs.org/content/24/25/4116.full.pdf>
438. American Cancer Society I. Systematic Review of Cancer Screening Literature for Updating American Cancer Society Breast Cancer Screening Guidelines. 2014; URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/cancer-control/en/reports/complete-systematic-evidence-review-ac-s-breast-cancer-screening-guideline.pdf>
439. Howell SJ, Searle C, Goode V, Gardener T, Linton K, Cowan RA, et al. The UK national breast cancer screening programme for survivors of Hodgkin lymphoma detects breast cancer at an early stage. *British journal of cancer*. 2009;101: 582-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672261>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2736813/pdf/6605215a.pdf>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2736813/pdf/6605215a.pdf>
440. Lee L, Pintilie M, Hodgson DC, Goss PE, Crump M. 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*. 2008;19: 62-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878177>
441. Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K, Bramswig J, Dorffel W, German Working Group on the Long-Term Sequelae of Hodgkin's D, et al. 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*. 2014;111: 3-9. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/152682/Breast-Cancer-in-Young-Women-After-Treatment-for-Hodgkin-s-Disease-During-Childhood-or-Adolescence>



442. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, et al. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30: 2745-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734026>
443. Almagro-Casado E, Sánchez A, Cantos B, Salas C, Pérez-Callejo D, Provencio M. Lung cancer and other second neoplasms after treatment of Hodgkin lymphoma. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(1): 99-106. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26530956/>
444. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, Noyon R, van den Belt-Dusebout AW, van Kerkhoff EH, et al. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 1994;12: 312-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8113838>
445. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol*. 2002;20: 3484-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177110>
446. Ng AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood*. 2002;100: 1989-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12200357>
447. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, Lynch CF, Stovall M, Hall P, et al. Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31: 3369-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23980092>
448. Sud A, Thomsen H, Sundquist K, Houlston RS, Hemminki K. Risk of Second Cancer in Hodgkin Lymphoma Survivors and Influence of Family History. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35: 1584-1590. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovid-web.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med13&AN=28384078>
449. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, Coleman CN, Shulman LN, Krill E, et al. Second malignancies after treatment for laparotomy staged IA-IIIB Hodgkin's disease: long-term analysis of risk factors and outcome. *Blood*. 1996;87: 3625-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8611686>
450. Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, May M, Sieber M, Wolf J, et al. 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*. 2003;21: 3440-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668650>
451. Schonfeld SJ, Gilbert ES, Dores GM, Lynch CF, Hodgson DC, Hall P, et al. Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: a population-based study of 35,511 patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98: 215-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449681>
452. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, Specht L, Anselmo AP, Aviles A, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol*. 2006;17: 1749-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16984979>
453. Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H, Franklin J, Behringer K, Halbsguth T, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2014;123: 1658-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24478403>
454. Litzow MR, Tarima S, Perez WS, Bolwell BJ, Cairo MS, Camitta BM, et al. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;115: 1850-7. URL: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/115/9/1850.full.pdf>

455. Kayser S, Dohner K, Krauter J, Kohne CH, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117: 2137-45. URL: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/117/7/2137.full.pdf>
456. Henry-Amar M, Joly F. Late complications after Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1996;7 Suppl 4: 115-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8836422>
457. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, Van Leeuwen FE, Henry-Amar M, Fiorentino MV, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1990;322: 7-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2403650>
458. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A, Rosenberg SA. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1988;318: 76-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336397>
459. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol*. 2000;18: 498-509. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653865>
460. Behringer K, Josting A, Schiller P, Eich HT, Bredenfeld H, Diehl V, et al. Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 2004;15: 1079-85. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205202>
461. Schoenfeld JD, Mauch PM, Das P, Silver B, Marcus KJ, Stevenson MA, et al. Lung malignancies after Hodgkin lymphoma: disease characteristics, detection methods and clinical outcome. *Annals of Oncology*. 2012;23: 1813-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104573/>
462. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, Heydari M, Tsang R, Pintilie M, et al. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007;110: 2576-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17941006>
463. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Annals of internal medicine*. 2010;152: 444-55; W144-54. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368650>
464. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85: 25-31. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8416252>
465. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95: 971-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837833>
466. Ibrahim EM, Abouelkhair KM, Kazkaz GA, Elmasri OA, Al-Foheidi M. Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2012;12: 197. URL: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-12-197>
467. Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Hoppe RT. Management of breast cancer after Hodgkin's disease. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18: 765-72. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673517>, <http://jco.ascopubs.org/content/18/4/765.full.pdf>
468. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky Friedman D, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *Journal of clinical oncology: official*

- journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32: 2217-2223. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4100937/pdf/zlj2217.pdf>
469. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. JAMA: the journal of the American Medical Association. 1993;270: 1949-55. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8411552>
  470. Franklin J, Eichenauer D, Becker I, Monsef I, Engert A. Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28901021>
  471. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. J Clin Oncol. 2009;27: 4239-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667275>
  472. Conway JL, Connors JM, Tyldesley S, Savage KJ, Campbell BA, Zheng YY, et al. Secondary Breast Cancer Risk by Radiation Volume in Women With Hodgkin Lymphoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2017;97: 35-41. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med13&AN=27979454>
  473. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. J Clin Oncol. 2000;18: 487-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653864>
  474. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA: a cancer journal for clinicians. 2007;57: 75-89. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392385>
  475. Ng A, Constine LS, Advani R, Das P, Flowers C, Friedberg J, et al. ACR Appropriateness Criteria: follow-up of Hodgkin's lymphoma. Current problems in cancer. 2010;34: 211-27. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541059>
  476. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Bello CM, Bierman PJ, et al. Hodgkin Lymphoma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2011;9: 1020-1058. URL: <http://www.jnccn.org/content/9/9/1020.short>, <http://www.jnccn.org/content/9/9/1020.full.pdf>
  477. Alm El-Din MA, Hughes KS, Finkelstein DM, Betts KA, Yock TI, Tarbell NJ, et al. Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: risk factors that really matter. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009;73: 69-74. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538497>
  478. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. Annals of internal medicine. 2008;148: 671-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458280>
  479. Ng AK, Garber JE, Diller LR, Birdwell RL, Feng Y, Neuberg DS, et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2013;31: 2282-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23610104>
  480. Youn P, Li H, Milano MT, Stovall M, Constine LS, Travis LB. Long-term survival among Hodgkin's lymphoma patients with gastrointestinal cancer: a population-based study. Ann Oncol. 2013;24: 202-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3525132/pdf/mds218.pdf>

481. Andersson A, Naslund U, Tavelin B, Enblad G, Gustavsson A, Malmer B. Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors--retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention. *Int J Cancer*. 2009;124: 1914-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165857>
482. Galper SL, Yu JB, Mauch PM, Strasser JF, Silver B, Lacasce A, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood*. 2011;117: 412-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20858859>, <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/117/2/412.full.pdf>, <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/117/2/412.full.pdf>
483. Myrehaug S, Pintilie M, Yun L, Crump M, Tsang RW, Meyer RM, et al. A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. *Blood*. 2010;116: 2237-40. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595518>, <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/116/13/2237.full.pdf>, <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/116/13/2237.full.pdf>
484. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99: 206-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17284715>
485. van Leeuwen FE, Ng AK. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016: 323-330. URL: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2016/1/323.long?hw-tmac-check=true>
486. Kupeli S, Hazirolan T, Varan A, Akata D, Alehan D, Hayran M, et al. Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;28: 1025-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20038721>
487. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, Vagelos RH, Lee BK, Mariscal CS, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2007;25: 43-9. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17194904](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17194904), <http://jco.ascopubs.org/content/25/1/43.full.pdf>
488. Kleikamp G, Schnepfer U, Korfer R. Coronary artery and aortic valve disease as a long-term sequel of mediastinal and thoracic irradiation. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1997;45: 27-31. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9089971>, <https://www.thieme-connect.com/ejournals/pdf/thoracic/doi/10.1055/s-2007-1013679.pdf>, <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-2007-1013679.pdf>
489. Aviles A, Neri N, Nambo JM, Huerta-Guzman J, Talavera A, Cleto S. Late cardiac toxicity secondary to treatment in Hodgkin's disease A study comparing doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone in combined therapy. *Leuk Lymphoma*. 2005;46: 1023-8. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16019553](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16019553), <http://informa-healthcare.com/doi/pdfplus/10.1080/10428190500063229>, <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10428190500063229?needAccess=true>
490. Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, Lee BK, Schnittger I. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *American heart journal*. 2005;150: 977-82. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16290974>
491. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. 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. 2003;290: 2831-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657067>, <http://jama.ama-assn.org/content/290/21/2831.full.pdf>, <http://jama.jamanetwork.com/data/journals/jama/4906/joc30720.pdf>
492. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Tarbell NJ, Treves ST, Diller L, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22: 3139-48. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284266>, <http://jco.ascopubs.org/content/22/15/3139.full.pdf>
493. Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, Mackenzie R, Crump M, Chen Z, et al. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. Leuk Lymphoma. 2008;49: 1486-93. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18608873](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18608873), <http://informa-healthcare.com/doi/pdfplus/10.1080/10428190802140873>, <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10428190802140873?needAccess=true>
494. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, Nimwegen FA, Krol ADG, et al. Risk for valvular heart disease after treatment for hodgkin lymphoma. Journal of the National Cancer Institute. 2015; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713164>
495. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, Shulman LN, Krill E, Tarbell NJ, et al. Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease. The cancer journal from Scientific American. 1995;1: 33-42. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166452>
496. Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME. 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. 2000;48: 169-79. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924987>
497. Reinders JG, Heijmen BJ, Olofsen-van Acht MJ, van Putten WL, Levendag PC. 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. 1999;51: 35-42. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386715>
498. van Nimwegen F, Ntentas G, Darby S, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg P, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. Blood. 2017;129(16): 2257-2265. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/28143884/>
499. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. BMJ. 2009;339: b4606. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19996459>
500. Maraldo M, Giusti F, Vogelius I, Lundemann M, van der Kaaij M, Ramadan S, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. Lancet Haematol. 2015;2(11): e492-502. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/26686259/>
501. King V, Constine LS, Clark D, Schwartz RG, Muhs AG, Henzler M, et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1996;36: 881-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/8960517>



502. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, Fossa SD, Pripp AH, Holte H, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors A longitudinal study. *British journal of cancer*. 2009;101: 575-81. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19623176>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2736805/pdf/6605191a.pdf>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2736805/pdf/6605191a.pdf>
503. Bethge W, Guggenberger D, Bamberg M, Kanz L, Bokemeyer C. Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease. *Ann Hematol*. 2000;79: 114-8. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10803932](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10803932)
504. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1991;325: 599-605. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1861693](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1861693), <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199108293250902>
505. Illes A, Biro E, Miltenyi Z, Keresztes K, Varoczy L, Andras C, et al. Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. *Acta haematologica*. 2003;109: 11-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12486317>
506. Michaelson EM, Chen Y, Silver B, Tishler R, Marcus KJ, Stevenson M, et al. Thyroid Malignancies in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2014;88: 636-641. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301613035980>
507. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23: 7614-20. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186594>, <http://jco.ascopubs.org/content/23/30/7614.full.pdf>
508. Ng AK, Li S, Neuberg D, Chi R, Fisher DC, Silver B, et al. A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19: 1754-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467315>
509. Villani F, Viola G, Vismara C, Laffranchi A, Di Russo A, Viviani S, et al. Lung function and serum concentrations of different cytokines in patients submitted to radiotherapy and intermediate/high dose chemotherapy for Hodgkin's disease. *Anticancer research*. 2002;22: 2403-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12174934>
510. Hirsch A, Vander Els N, Straus DJ, Gomez EG, Leung D, Portlock CS, et al. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14: 1297-305. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648387>, <http://jco.ascopubs.org/content/14/4/1297.full.pdf>
511. Madabhavi I, Modi G, Patel A, Anand A, Panchal H, Parikh S. Pulmonary toxicity following bleomycin use: A single-center experience. *J Cancer Res Ther*. 13(3): 466-470. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28862210/>
512. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest*. 2001;120: 617-24. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502668>, <http://chestjournal.chestpubs.org/content/120/2/617.full.pdf>
513. Horning SJ, Adhikari A, Rizk N, Hoppe RT, Olshen RA. Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12: 297-305. URL:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509383>, <http://jco.ascopubs.org/content/12/2/297.full.pdf>
514. Sun H, Atenafu E, Tsang R, Kukreti V, Marras T, Crump M, et al. Bleomycin pulmonary toxicity does not adversely affect the outcome of patients with Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(11): 2607-2614. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28504035/>
  515. Baxter NN, Sutradhar R, DelGuidice ME, Forbes S, Paszat LF, Wilton AS, et al. A population-based study of rates of childbirth in recurrence-free female young adult survivors of non-gynecologic malignancies. *BMC Cancer*. 2013;13: 30. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=23343211>, <http://www.digibib.net/openurl/0387&sid=OVID:medline&id=pmid:23343211&id=doi:10.1186%2F1471-2407-13-30&issn=1471-2407&isbn=&volume=13&issue=1&spage=30&pages=30&date=2013&title=BMC+Cancer&atitle=A+population-based+study+of+rates+of+childbirth+in+recurrence-free+female+young+adult+survivors+of+non-gynecologic+malignancies.&aulast=Baxter&pid=%3Cauthor%3EBaxter+NN%3BSutradhar+R%3BDeGuidice+ME%3BForbes+S%3BPaszat+LF%3BWilton+AS%3BUrbanbach+D%3BRabeneck+L%3C%2FAuthor%3E%3CAN%3E23343211%3C%2FAN%3E%3CDT%3EJournal+Article%3C%2FDT%3E>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3605316/pdf/1471-2407-13-30.pdf>
  516. Bramswig JH, Riepenhausen M, Schellong G. Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study. *Lancet Oncol*. 2015;16: 667-75. URL: [http://ac.els-cdn.com/S1470204515701403/1-s2.0-S1470204515701403-main.pdf?\\_tid=d8ce0e9c-4534-11e7-9ec7-00000a0f02&acdnat=1496148073\\_1c1bf74c4e9d94281cfb8aa91ee207f4](http://ac.els-cdn.com/S1470204515701403/1-s2.0-S1470204515701403-main.pdf?_tid=d8ce0e9c-4534-11e7-9ec7-00000a0f02&acdnat=1496148073_1c1bf74c4e9d94281cfb8aa91ee207f4)
  517. De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, Kuenen MA, Ouwens GM, van't Veer MB, et al. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008;111: 101-8. URL: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/111/1/101.full.pdf>, <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/111/1/101.full.pdf>
  518. Franchi-Rezgui P, Rousselot P, Espie M, Briere J, Pierre Marolleau J, Gisselbrecht C, et al. Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Hematol J*. 2003;4: 116-20. URL: <https://europepmc.org/abstract/med/12750730>
  519. Haukvik UK, Dieset I, Bjoro T, Holte H, Fossa SD. Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2006;17: 1428-33. URL: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/17/9/1428.full.pdf>
  520. van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC, et al. 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*. 2012;30: 291-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184372>
  521. van der Kaaij MA, van Echten-Arends J, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, et al. Cryopreservation, semen use and the likelihood of fatherhood in male Hodgkin lymphoma survivors: an EORTC-GELA Lymphoma Group cohort study. *Human Reproduction*. 2014;29: 525-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24345581>
  522. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. 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*. 2005;23: 7555-64. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16234521](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16234521), <http://jco.ascopubs.org/content/23/30/7555.full.pdf>

523. Falorio S, Biasoli I, Luminari S, Quintana G, Musso M, Dell'olio M, et al. Risk factors for impaired gonadal function in female Hodgkin lymphoma survivors: final analysis of a retrospective multi-center joint study from Italian and Brazilian Institutions. *Hematol Oncol*. 2013;31: 72-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23027689>
524. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer*. 2012;118: 1933-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21850728>
525. Kiserud CE, Fossa A, Bjoro T, Holte H, Cvancarova M, Fossa SD. Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy. *Br J Cancer*. 2009;100: 455-63. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19156143](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19156143), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2658535/pdf/6604892a.pdf>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2658535/pdf/6604892a.pdf>
526. Howell SJ, Shalet SM. Testicular function following chemotherapy. *Hum Reprod Update*. 2001;7: 363-9. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11476348](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11476348), <http://humupd.oxfordjournals.org/content/7/4/363.full.pdf>
527. Kiserud CE, Fossa A, Holte H, Fossa SD. Post-treatment parenthood in Hodgkin's lymphoma survivors. *Br J Cancer*. 2007;96: 1442-9. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17406362](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17406362), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2360165/pdf/6603711a.pdf>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2360165/pdf/6603711a.pdf>
528. Paoli D, Rizzo F, Fiore G, Pallotti F, Pulsoni A, Annechini G, et al. Spermatogenesis in Hodgkin's lymphoma patients: a retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens. *Hum Reprod*. 2016;31(2): 263-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26705149/>
529. Kulkarni SS, Sastry PS, Saikia TK, Parikh PM, Gopal R, Advani SH. Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol*. 1997;20: 354-7. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9256888](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9256888)
530. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol*. 1980;53: 271-8. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=6991051](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6991051)
531. Behringer K, Goergen H, Muller H, Thielen I, Brillant C, Kreissl S, et al. Cancer-Related Fatigue in Patients With and Survivors of Hodgkin Lymphoma: The Impact on Treatment Outcome and Social Reintegration. *J Clin Oncol*. 2016;34: 4329-4337. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27998235>
532. Daniels LA, Oerlemans S, Krol AD, Creutzberg CL, van de Poll-Franse LV. Chronic fatigue in Hodgkin lymphoma survivors and associations with anxiety, depression and comorbidity. *British journal of cancer*. 2014;110: 868-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434433>
533. Daniels LA, Oerlemans S, Krol AD, van de Poll-Franse LV, Creutzberg CL. Persisting fatigue in Hodgkin lymphoma survivors: a systematic review. *Annals of Hematology*. 2013;92: 1023-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728609>
534. Kreissl S, Mueller H, Goergen H, Mayer A, Brillant C, Behringer K, et al. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German



- Hodgkin Study Group. Lancet Oncol. 2016;17: 1453-1462. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27612583>
535. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 11, AWMF-Registernummer: 032/051OL. 2014; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>
  536. Berger A, Abernethy A, Atkinson A, Barsevick A, Breitbart W, Cella D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines Cancer-related fatigue. J Natl Compr Canc Netw. 2010;8(8): 904-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20870636/>
  537. Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Kaasa S. Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. J Clin Oncol. 1999;17: 253-61. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10458240](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10458240), <http://jco.ascopubs.org/content/17/1/253.full.pdf>
  538. Fobair P, Hoppe RT, Bloom J, Cox R, Varghese A, Spiegel D. Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1986;4: 805-14. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3486256](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3486256), <http://jco.ascopubs.org/content/4/5/805.full.pdf>
  539. Roper K, McDermott K, Cooley ME, Daley K, Fawcett J. Health-related quality of life in adults with Hodgkin's disease: the state of the science. Cancer nursing. 2009;32: E1-17; quiz E18-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19816166>, <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=19816166>
  540. Ruffer JU, Flechtner H, Tralls P, Josting A, Sieber M, Lathan B, et al. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Eur J Cancer. 2003;39: 2179-86. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14522376](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14522376), [http://ac.els-cdn.com/S0959804903005458/1-s2.0-S0959804903005458-main.pdf?\\_tid=e6fce8f8-4d2c-11e7-8450-00000aacb362&acdnat=1497024270\\_0f553c1d0e2121bde5924259c42954a7](http://ac.els-cdn.com/S0959804903005458/1-s2.0-S0959804903005458-main.pdf?_tid=e6fce8f8-4d2c-11e7-8450-00000aacb362&acdnat=1497024270_0f553c1d0e2121bde5924259c42954a7)
  541. Ganz PA, Moinpour CM, Pauler DK, Kornblith AB, Gaynor ER, Balcerzak SP, et al. Health status and quality of life in patients with early-stage Hodgkin's disease treated on Southwest Oncology Group Study 9133. J Clin Oncol. 2003;21: 3512-9. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12972528](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12972528), <http://jco.ascopubs.org/content/21/18/3512.full.pdf>
  542. Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, Mellink WA, Meerwaldt JH, Eghbali H, et al. 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. 2009;10: 1160-70. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19828373](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19828373), [http://ac.els-cdn.com/S147020450970258X/1-s2.0-S147020450970258X-main.pdf?\\_tid=62494b42-4d2c-11e7-8735-00000aacb362&acdnat=1497024048\\_27176fe0325f73e2447ed2a2799770e6](http://ac.els-cdn.com/S147020450970258X/1-s2.0-S147020450970258X-main.pdf?_tid=62494b42-4d2c-11e7-8735-00000aacb362&acdnat=1497024048_27176fe0325f73e2447ed2a2799770e6)
  543. Howell D, Keller-Olaman S, Oliver TK, Hack TF, Broadfield L, Biggs K, et al. A pan-Canadian practice guideline and algorithm: screening, assessment, and supportive care of adults with cancer-related fatigue. Curr Oncol. 2013;20: e233-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671030/>
  544. McNeely ML, Courneya KS. Exercise programs for cancer-related fatigue: evidence and clinical guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. 2010;8: 945-53. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20870638>, <http://www.jnccn.org/content/8/8/945.long>

545. Esser P, Müller H, Borchmann P, Kreissl S, Knoop H, Platzbecker U, et al. Web-Based Cognitive-Behavioral Therapy to Reduce Severe Cancer-Related Fatigue Among Survivors of Hodgkin Lymphoma: A Feasibility Study. *J Clin Psychol Med Settings*. 2023;: 1-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36808045/>
546. Spina V, Bruscaggin A, Cuccaro A, Martini M, Di Trani M, Forestieri G, et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(22): 2413-2425. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449275/>
547. Sobesky S, Mammadova L, Cirillo M, Drees E, Mattlener J, Dörr H, et al. In-depth cell-free DNA sequencing reveals genomic landscape of Hodgkin's lymphoma and facilitates ultrasensitive residual disease detection. *Med*. 2021;2(10): 1171-1193.e11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35590205/>
548. Desch A, Hartung K, Botzen A, Brobeil A, Rummel M, Kurch L, et al. Genotyping circulating tumor DNA of pediatric Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2020;34(1): 151-166. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431735/>
549. Kreissl S, Müller H, Goergen H, Meissner J, Topp M, Sökler M, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Hodgkin Lymphoma: A Longitudinal Analysis of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2020;38(25): 2839-2848. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574114/>
550. Veitch Z, Shepshelovich D, Gallagher C, Wang L, Abdul Razak A, Spreafico A, et al. Underreporting of Symptomatic Adverse Events in Phase I Clinical Trials. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(8): 980-988. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616650/>
551. Coens C, Pe M, Dueck A, Sloan J, Basch E, Calvert M, et al. International standards for the analysis of quality-of-life and patient-reported outcome endpoints in cancer randomised controlled trials: recommendations of the SISAQOL Consortium. *Lancet Oncol*. 2020;21(2): e83-e96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007209/>
552. Di Maio M, Basch E, Denis F, Fallowfield L, Ganz P, Howell D, et al. The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 2022;33(9): 878-892. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35462007/>
553. Warner K, See W, Haerry D, Klingmann I, Hunter A, May M. EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development (R&D); Guidance for Pharmaceutical Industry-Led Medicines R&D. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5: 270. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30356834/>
554. Singhal S, Dickerson J, Glover M, Roy M, Chiu M, Ellis-Caleo T, et al. Patient-reported outcome measurement implementation in cancer survivors: a systematic review. *J Cancer Surviv*. 2022;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35599269/>
555. Kreissl S, Goergen H, Müller H, Meissner J, Mehnert A, Bürkle C, et al. Survivors' perspectives on risks and benefits of Hodgkin lymphoma treatment: results of a survey by the German Hodgkin Study Group. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(6): 1389-1398. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30507313/>
556. Rood J, van Zuuren F, Stam F, van der Ploeg T, Eeltink C, Verdonck-de Leeuw I, et al. Perceived need for information among patients with a haematological malignancy: associations with information satisfaction and treatment decision-making preferences. *Hematol Oncol*. 2015;33(2): 85-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24811073/>
557. Faller H, Koch U, Brähler E, Härter M, Keller M, Schulz H, et al. Satisfaction with information and unmet information needs in men and women with cancer. *J Cancer Surviv*. 2016;10(1): 62-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956402/>

558. Kaal S, Husson O, van Duivenboden S, Jansen R, Manten-Horst E, Servaes P, et al. Empowerment in adolescents and young adults with cancer: Relationship with health-related quality of life. *Cancer*. 2017;123(20): 4039-4047. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28696580/>
559. Keegan T, Lichtensztajn D, Kato I, Kent E, Wu X, West M, et al. Unmet adolescent and young adult cancer survivors information and service needs: a population-based cancer registry study. *J Cancer Surviv*. 2012;6(3): 239-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22457219/>
560. Zebrack B. Information and service needs for young adult cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2009;17(4): 349-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18543006/>
561. Posthuma H, Zijlstra J, Visser O, Lugtenburg P, Kersten M, Dinmohamed A. Primary therapy and survival among patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a population-based analysis in the Netherlands, 1993-2016. *Br J Haematol*. 2020;189(1): 117-121. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682006/>