



Positronenemissionstomographie gestützte Behandlung des Morbus Hodgkin im frühen günstigen Stadium: Endergebnisse der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG)

Bernd Frerker¹ · Guido Hildebrandt¹

Online publiziert: 13. März 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund Die kombinierte Therapiemodalität (CMT) mit 2 Zyklen ABVD (Adriamycin [Doxorubicin], Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) und mit konsolidierender Involved-field-Radiotherapie (IF-RT) stellt den aktuellen Therapiestandard des Hodgkin-Lymphoms im frühen günstigen Stadium dar. Dennoch wird die Rolle der Strahlentherapie in diesem Lymphomstadium immer wieder infrage gestellt. Eine Positronenemissionstomographie nach 2 Zyklen ABVD (Interim-PET, PET-2) könnte helfen, individuell das Therapieergebnis vorherzusagen und damit einen risikoadaptierten Behandlungsweg zu ermöglichen.

Patienten und Methoden Zwischen November 2009 und Dezember 2015 wurden Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit einem neu diagnostizierten Hodgkin-Lymphom im frühen günstigen Stadium (ohne Risikofaktoren) für die hier diskutierte, internationale, randomisierte Phase-III-Studie rekrutiert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Patienten erhielten entweder den Therapiestandard mit 2×ABVD und 20 Gy IF-RT (CMT) oder es wurde eine Positronenemissionstomographie (PET)-gestützte Behandlung durchgeführt, bei der bei negativer PET-2 auf die IF-RT verzichtet wurde.

Originalpublikation Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A et al (2019) Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 37:2835–2845.
<https://doi.org/10.1200/JCO.19.00964>

✉ Dr. med. Bernd Frerker
bernd.frerker@med.uni-rostock.de

Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt
guido.hildebrandt@med.uni-rostock.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsmedizin Rostock, Südring 75, 18059 Rostock, Deutschland

Die Studie verfolgte primär zwei Ziele: (1) Zum einen sollte die Nichtunterlegenheit des Verzichts auf die 20 Gy-IF-RT gezeigt werden, nämlich nach 2×ABVD im Vergleich zu 2×ABVD plus 20 Gy IF-RT bei PET-2-negativen Patienten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach 5 Jahren in einer Per-Protokoll-Analyse. (2) Zum anderen sollte gezeigt werden, dass ein positiver Befund in der PET-2 einen prognostisch ungünstigen Faktor für das 5-Jahres-PFS darstellt.

Ergebnisse 1150 Patienten wurden insgesamt randomisiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 45 Monate. Zum Ziel 1: Unter den 628 PET-2-negativen Patienten betrug das 5-Jahres-PFS nach konsolidierender RT 93,4 % und nach alleiniger Systemtherapie 86,1 % ($p=0,040$). Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren (OS) unterschied sich hingegen nicht signifikant (CMT 98,1 % und alleinige Systemtherapie 98,4 %, $p=0,12$). Zum Ziel 2: 693 Patienten erhielten insgesamt die CMT, und das 5-Jahres-PFS betrug für PET-2-negative Patienten 93,2 % und für die PET-2-positiven Patienten 88,4 % ($p=0,047$).

Schlussfolgerung der Autoren Das erste Studienziel wurde nicht erreicht: Auf eine IF-RT kann also auch bei PET-2-negativen Patienten nicht verzichtet werden. Das zweite Studienziel wurde bestätigt. Ein PET-2-positiver Befund nach 2×ABVD ging mit einem erhöhten Risiko für eine Progression des Lymphoms einher.

Kommentar

Die HD16-Studie [1] ist eine Folgestudie, welche die optimale therapeutische Strategie im frühen günstigen Stadium des Hodgkin-Lymphoms (ohne Risikofaktoren) weiter untersuchte. Die unmittelbaren Vorgängerstudien waren die HD4- [2], die HD7-[3] und die HD10-Studie [4]. Der gemeinsame Trend dieser Studien war die Deeskalation so-

wohl der Radiotherapie als auch der Systemtherapie mit dem Ziel, das Risiko für therapiebedingte Toxizitäten sowie von metachronen Sekundärtumoren zu reduzieren, ohne dabei die onkologischen Ergebnisse zu beeinträchtigen.

Die HD4-Studie [2] zeigte, dass eine Dosisreduktion der Extended-field-Radiotherapie (EF-RT) von 40 auf 30 Gy (30 Gy EF-RT + 10 Gy IF-RT) hinsichtlich des 7-Jahres-OS (91 % vs. 96 %, $p=0,16$) und 7-Jahres-RFS (78 % vs. 83 %, $p=0,093$) nicht unterlegen war. Allerdings traten Rezidive außerhalb der Bestrahlungsvolumina häufiger als innerhalb der Bestrahlungsvolumina auf. Eine Verringerung der Rezidive wurde durch den Einsatz der CMT [5] erreicht, und so war in der HD7-Studie [3] die CMT (2 × ABVD + 30 Gy EF-RT + 10 Gy IF-RT) der alleinigen Strahlentherapie (30 Gy EF-RT + 10 Gy IF-RT) überlegen. Das „freedom from treatment failure“ (FFTF) nach 7 Jahren verbesserte sich (88 % vs. 67 %, $p<0,0001$; *Rezidivraten*: 3,2 % vs. 21,9 %) bei vergleichbarem 7-Jahres-OS (94 % vs. 92 %, $p=0,43$). Im Hinblick auf die guten Langzeitüberlebensdaten müssen die Behandlungsergebnisse jedoch sorgfältig gegen die potenziellen Spättoxizitäten abgewogen werden [3]. Die HD8-Studie [6] und die H7F-Studie [7] zeigten, dass die IF-RT einer EF-RT nicht unterlegen ist. Dies wurde in der HD10-Studie [4] bestätigt. Die weniger intensiven Therapiearme (20 Gy IF-RT bzw. 2 × ABVD) waren den intensiveren Therapiearmen (30 Gy IF-RT bzw. 4 × ABVD) nach 8 Jahren (FFTF: 87,1 %, OS: 94,5 %, PFS: 87,6 %) nicht unterlegen und mit einer geringeren höhergradigen Toxizität (III°–IV°, $p<0,001$) assoziiert. Damit wurde der aktuelle Therapiestandard der CMT aus 2 Zyklen ABVD und konsolidierender 20 Gy IF-RT etabliert. Eine weitere Deeskalation der Systemtherapie schlug dann in der HD13-Studie [8] jedoch fehl. Der Verzicht auf Bleomycin verminderte die Toxizität, ging aber mit einem schlechteren onkologischen Ergebnis einher, sodass das ABVD-Schema unverändert appliziert werden sollte.

Einen anderen Ansatz, die Rate an therapiebedingten Spättoxizitäten zu reduzieren, verfolgte der Verzicht auf die konsolidierende Radiotherapie. Eine PET/CT hat eine höhere Sensitivität für Resttumor im Vergleich zur Computertomographie (CT; [9]) und kann das Stadium des Lymphoms verändern [10], weshalb z. B. in der Deutschen S3-Leitlinie [11] eine PET zum initialen Staging gefordert wird. Die Studie von Hutchings [9] konnte prospektiv durch die PET nach abgeschlossener Systemtherapie prognostische Faktoren identifizieren. Ein PET-positiver Befund war mit einer schlechteren Prognose assoziiert [12–14]. Dies hatte jedoch keine therapeutischen Konsequenzen zur Folge. Die HD15- [15] und HD18-Studien [16] bei fortgeschrittenen Hodgkin-Erkrankungen zeigten jedoch, dass bei PET-negativen Patienten auf die Radiotherapie verzichtet werden kann. Es liegt daher nahe, ein PET-basiertes, risikostratifiziertes Vorgehen auch im frühen Stadium der Hodgkin-Erkrankung zu

prüfen. Es wurden deshalb drei prospektive, randomisierte Studien mit der Fragestellung durchgeführt, ob im Falle einer metabolischen Komplettremission in der PET nach Systemtherapie auf die konsolidierende Radiotherapie verzichtet werden kann.

Die internationale HD16-Studie der GHSG [1] verglich die CMT (2 × ABVD + 20 Gy IF-RT) mit einem PET-gestützten Vorgehen, bei dem im Falle einer Komplettremission nach 2 Zyklen ABVD auf die konsolidierende Radiotherapie verzichtet wurde, während PET-2-positive Patienten bestrahlt wurden. Der Verzicht auf die Radiotherapie führte bei PET-2-negativen Patienten (65,9 % aller PET-Patienten) zu einer signifikanten Verschlechterung des PFS nach 5 Jahren (93,4 % vs. 86,1 %, $p=0,04$). Ursache waren vermehrte Rezidive innerhalb der „hypothetischen Bestrahlungsfelder“ (2 % vs. 9 %, $p=0,0003$) bei den nichtbestrahlten Patienten. Außerhalb der Bestrahlungsfelder waren die Rezidive gleich verteilt (4 % vs. 5 %, $p=0,55$). Das 5-Jahres-OS (98,1 % vs. 98,4 %, $p=0,12$) verschlechterte sich hingegen nicht. Die Toxizitätsrate unter der Radiotherapie war gering: Nur 2,9 % (19 von 659 Patienten) zeigten höhergradige akute Nebenwirkungen, wobei kein Grad 4 festgestellt wurde. Die Entwicklung von Sekundärtumoren war ebenfalls vergleichbar ($p=0,54$). Außerdem war ein PET-2-positiver Befund bei mit CMT behandelten Patienten mit einem erhöhten Risiko verbunden. Das 5-Jahres-PFS (93,2 % vs. 88,4 %, $p=0,047$) war nämlich signifikant schlechter, das korrespondierende 5-Jahres-OS (98,2 % vs. 97,9 %, $p=0,55$) hingegen vergleichbar.

Die britische multizentrische RAPID-Studie [17] untersuchte ebenfalls die Nichtunterlegenheit der alleinigen Systemtherapie im Vergleich mit der CMT. Nach 3 Zyklen ABVD erhielten PET-positive (PET-3) Patienten einen weiteren Zyklus ABVD und 30 Gy IF-RT (4 × ABVD + IF-RT). PET-3-negative Patienten (74,6 % aller PET-Patienten) wurden randomisiert und erhielten entweder die konsolidierende Radiotherapie (3 × ABVD + IF-RT) oder keine weitere Behandlung (3 × ABVD ohne RT). Der Verzicht auf die Radiotherapie verschlechterte das 3-Jahres-PFS (97,1 % vs. 90,8 %, $p=0,02$) der PET-3-negativen Patienten. Das 3-Jahres-OS (97,1 % vs. 99,0 %, $p=0,27$) war nicht beeinträchtigt.

Die H10F-Studie der EORTC/LYSA/FIL [18] verglich die Standard-CMT (3 × ABVD + IF-RT) mit einem PET-gestützten Vorgehen, bei dem PET-2-negative Patienten 2 weitere Zyklen ABVD (insg. 4 × ABVD ohne RT) erhielten, während bei PET-2-positiven Patienten die Therapie um 2 Zyklen BEACOPP eskaliert und bestrahlt wurde (2 × ABVD + 2 × BEACOPP esk. + IF-RT). Die IF-RT wurde im Standard-CMT-Arm unabhängig vom PET-Befund durchgeführt. Damit wurde mit dieser Studie zusätzlich die Frage untersucht, ob eine Eskalation bei PET-2-positiven Patienten vorteilhaft ist. Auch in dieser Studie ver-

schlechterte der Verzicht auf die Radiotherapie bei PET-2-negativen Patienten (80,2% aller Patienten) das 5-Jahres-PFS (99% vs. 87,1%), während das OS (100% vs. 99,6%) vergleichbar blieb. Die Eskalation der Systemtherapie bei PET-2-positiven Patienten hingegen verbesserte das 5-Jahres-PFS (90,6% vs. 77,4%).

Diese Studienergebnisse [17, 18] wurden in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie [19] berücksichtigt. Die Ergebnisse der HD16-Studie [1] lagen aber zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung noch nicht vor. So blieb die Frage, ob „bei Vorliegen eines negativen PET/CTs nach 2–3 Zyklen ABVD auf die konsolidierende Strahlentherapie verzichtet werden kann“ [19], unbeantwortet. Vergleichbare Ergebnisse zeitigten Studien [20, 21], die ein risikostratifiziertes Vorgehen im Falle einer CT-morphologischen Komplettremission nach Abschluss der Systemtherapie untersuchten. Der Verzicht auf eine Radiotherapie verschlechterte auch hier das PFS nach 3 Jahren ([21]; 93% vs. 85%, $p=0,0024$) bzw. das 8-Jahres-PFS ([20]; 88% vs. 76%, $p=0,01$). Hier ist allerdings zu ergänzen, dass in beiden Studien auch Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien eingeschlossen waren.

Dies führt zu der Frage, ob die Durchführung einer PET nach Abschluss der Systemtherapie überhaupt sinnvoll ist, weil die PET-2 offenbar keine therapeutischen Konsequenzen hat. So wird auch in der aktuellen S3-Leitlinie „keine evidenzbasierte Empfehlung zur Anfertigung einer PET/CT nach Abschluss der Chemotherapie in den frühen Stadien ausgesprochen“ [19]. Interessant in diesem Zusammenhang ist die Beobachtung, dass in der H10F-Studie die Eskalation der Systemtherapie bei PET-2-positiven Patienten das PFS verbesserte. Entsprechend zeigte HD16 eine Verschlechterung des PFS für PET2-positive Patienten, sodass die Autoren den Einsatz der „Interim-PET“ empfehlen.

Fazit

Die HD16-Studie [1] bestätigt letztlich die bisher publizierten Daten: Der Verzicht auf die Bestrahlung bei PET-2-negativen Patienten verschlechtert das PFS ohne Einfluss auf das OS.

Die akute Toxizität war in HD16 unter der Strahlentherapie gering, und die Inzidenz von Sekundärtumoren im Nachbeobachtungszeitraum nicht erhöht. So sollte also zusammenfassend bei Patienten mit frühen Stadien des Hodgkin-Lymphoms die Chemotherapie mit 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer konsolidierenden Radiotherapie der Therapiestandard bleiben.

Dessen ungeachtet treten metachrone solide Sekundärtumoren eventuell noch 25 [4, 22] bis 30 Jahre [8, 22] nach der Primärtherapie auf. Das ist insbesondere für sehr junge Frauen von Bedeutung, weil diese dann ein höheres Risiko

für die Entwicklung eines Brusttumors haben. Und wenn die Daten der HD16-Studie aktuell keine Unterschiede zwischen den Studienarmen in der Entwicklung von sekundären Tumoren zeigen, ist der Nachbeobachtungszeitraum insgesamt noch zu kurz, um dieses Problem abschließend bewerten zu können.

Eine vielversprechende Optimierung der Strahlentherapie besteht in der weiteren Verkleinerung der Zielvolumina unter Verwendung der Involved-site-RT oder der Involved-node-RT [23, 24], weil hierdurch die potenzielle Rate an chronischen Toxizitäten und/oder Sekundärtumoren weiter gesenkt werden kann.

Bernd Frerker und Guido Hildebrandt, Rostock

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt B. Frerker und G. Hildebrandt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A et al (2019) HD16 – 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. HD16 trial. *J Clin Oncol* 37:2835–2845. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00964>
2. Dühmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, Sehlen S, Willich N et al (2001) HD04 – Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. HD04 trial. *J Clin Oncol* 19:2905–2914. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.11.2905>
3. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S et al (2007) HD07 – 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. HD07 trial. *J Clin Oncol* 25:3495–3502. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.0482>
4. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B et al (2010) HD10 – Reduced treatment intensity in patients with early-stage

- Hodgkin's lymphoma. HD10 tri. *N Engl J Med* 363:640–652. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000067>
5. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R (1998) Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol* 16:830–843. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.3.830>
 6. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P et al (2003) HD08 – 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. HD08-trial. *J Clin Oncol* 21:3601–3608. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.03.023>
 7. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol ADG et al (2006) H7F – 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. H7F-trial. *J Clin Oncol* 24:3128–3135. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.2746>
 8. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R et al (2015) HD13 – 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. HD13 trial. *Lancet* 385:1418–1427. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61469-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61469-0)
 9. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T et al (2006) FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 107:52–59. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2252>
 10. Bednaruk-Młyński E, Pieńkowska J, Skórzak A, Małkowski B, Kulikowski W et al (2015) Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56:377–382. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.919635>
 11. Leitlinienprogramm Onkologie (2019) S3-Leitlinie – Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Empfehlung 3.14: PET zum Staging, S.44. Version 2.1. AWMF-Registernummer: 018/029 2019. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_2/LL_Hodgkin-Lymphom_Langversion_2.1.pdf. Zugegriffen: 24.12.2019
 12. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A et al (2006) The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 91:475–481
 13. Rigacci L, Puccini B, Zinzani PL, Biggi A, Castagnoli A et al (2015) The prognostic value of positron emission tomography performed after two courses (INTERIM-PET) of standard therapy on treatment outcome in early stage Hodgkin lymphoma: a multicentric study by the fondazione italiana linfomi (FIL). *Am J Hematol* 90:499–503. <https://doi.org/10.1002/ajh.23994>
 14. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P et al (2001) Can positron emission tomography with (18)F-fluoro-deoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol* 115:272–278. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03169.x>
 15. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C et al (2012) HD15 – 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. HD15-trial. *Lancet* 379:1791–1799. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61940-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61940-5)
 16. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R et al (2018) HD18 – 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. HD18-trial. *Lancet* 390:2790–2802. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32134-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32134-7)
 17. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R et al (2015) RAPID – results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. RADIP-trial. *N Engl J Med* 372:1598–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408648>
 18. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C et al (2017) H10 – early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. H10-trial. *J Clin Oncol* 35:1786–1794. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.6394>
 19. Leitlinienprogramm Onkologie (2019) S3-Leitlinie – Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Empfehlung 5.6: PET nach 2 Zyklen ABVD im frühen Stadium, S. 52f. Version 2.1. AWMF-Registernummer: 018/029. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_2/LL_Hodgkin-Lymphom_Langversion_2.1.pdf. Zugegriffen: 24.12.2019
 20. Laskar S, Gupta T, Vimal S, Muckaden MA, Saikia TK et al (2004) Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol* 22:62–68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.021>
 21. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL et al (2002) Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 20:3765–3771. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.12.007>
 22. Canellos GP (2005) Chemotherapy alone for early Hodgkin's lymphoma: an emerging option. *J Clin Oncol* 23:4574–4576. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.911>
 23. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS et al (2014) Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89:854–862. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.005>
 24. Murray L, Sethugavalan B, Robertshaw H, Bayman E, Thomas E et al (2015) Involved node, site, field and residual volume radiotherapy for Lymphoma: a comparison of organ at risk dosimetry and second malignancy risks. *Clin Oncol* 27:401–410. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.03.005>