

Wie weiter?

Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms

An der ASCO-Conference 2012 zeigte Carde [1] mit der Studie EORTC IG 20012 die mittlerweile dritte Phase III Studie welche das ABVD- mit dem escBEACOPP-Schema (s. Anhang) verglich. Erneut wurde im Gegensatz zur HD9 Studie [2,3] der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg) kein signifikanter Ueberlebensvorteil gesehen. Schlussfolgerung ASCO 2012: ABVD bleibt der „Standard of care“ für Patienten mit einem fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom! Was ist da passiert?



Prof. Dr. med. Andreas Lohri
Liestal

A l'ASCO 2012 Carde a montré (1) avec l'étude EORTC IG 20012 la troisième étude de phase III comparant le schéma ABVD avec le schéma escBEACOPP (voir l'annexe). Encore une fois, contrairement à l'essai HD9 (2,3) du groupe allemand d'études de lymphomes hodgkiniens (GHSg), aucun avantage significatif en survie a été observé. Conclusion ASCO 2012: ABVD reste le «Standard of care» pour les patients atteints d'un lymphome nodgkinien avancé! Qu'est ce qui s'est passé?

Wir behandeln diese Patienten in der Schweiz seit Jahren mit escBEACOPP. Die HD9 Studie hatte ja die Ueberlegenheit zum ABVD – oder zumindest seinem Aequivalent, dem COPP/ABVD gezeigt. Haben wir da aufs falsche Pferd gesetzt? Ist es wirklich noch zu verantworten, den jährlich ca. 80 in der Schweiz betroffenen jungen Männern und Frauen eine Therapie mit escBEACOPP vorzuschlagen?

Schon Ende 2011 hatte eine prominent publizierte Studie aus Mailand, der Wiege des ABVD Schemas, an der escBEACOPP

Säule gerüttelt. Viviani [4] zeigte, dass ein ABVD basierter Approach genügte, wenn frühzeitig eine Hochdosis Salvage Strategie eingeplant war. Connors aus Vancouver/Kanada – weltweit tonangebend in Sachen Hodgkin – doppelte nach: „...the strategy of ABVD therapy ... must be favored“ [5]. Also zurück zum ABVD, so wie schon in den 90er Jahren bei den aggressiven Lymphomen von den VACOP/MACOP etc Schemata auf das CHOP zurückgekrebst wurde?

Die Kooperation der SAKK mit der GHSg

Die GHSg entwickelte sich während der seit über 20 Jahren bestehenden Kooperation zur international einflussreichsten Hodgkin Studiengruppe. Sie benützt die drei Risikogruppen für die Zuteilung zu den drei jeweils aktiven Studien (Abb. 1). Sie definierte den internationalen prognostischen Score (IPS) [6] und etablierte kürzlich einen neuen Standard für Patienten mit niedrigem Risiko [7]. Das von Diehl kreierte escBEACOPP [2] blieb international aufgrund der Toxizität umstritten. Mit der 2012 publizierte HD15 Studie [8] wurden die international bisher besten Daten bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom generiert. Trotz Kritik haben die meisten SAKK Zentren an der GHSg Studienteilnahme festgehalten und haben bisher über 100 Patienten in die HD18 Studie randomisiert (Abb. 2).

Definition des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms

Die meisten Gruppen definieren Ann Arbor Stadien III und IV als fortgeschrittenen Hodgkin. HD18 schliesst Stadien IIB mit grossem Mediastinum und extranodalen Läsionen mit ein. Der zusätzlich verwendete IPS Score wurde an Anthrazyklin behandelten Patienten mit Stadien III und IV getestet. Bei einem Score von 0 waren nach 5 Jahren 84% progressionsfrei, das Gesamtüberleben lag bei 89%, bei einem Score von ≥ 5 bei 42%, respektive bei 56%. Die kürzlich publizierte Vancouver Kohorte zeigte für die Letzteren jetzt 70% resp. 73% [9]. Der IPS muss offensichtlich in neuem Licht betrachtet werden.

Guidelines?

Die ESMO empfiehlt ABVD oder escBEACOPP [10], das NCCN [11] ABVD oder Stanford V und reserviert – ohne wissenschaftliche Grundlage – das escBEACOPP für die höheren Risiken ($IPS \geq 4$). Die British Columbia Cancer Agency in Vancouver (BCCA) sagt: „Standard chemotherapy of advanced Hodgkin lym-

ABB. 1 Schema zur Zuteilung der Patienten in die jeweils drei aktiven Studien der GHSg.

Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom werden im Rahmen der HD18 Studie behandelt. Patienten mit Stadien III und IV sowie Stadien IIB mit grossem Mediastinum ($>1/3$ des Querdurchmessers) und mit extranodalen Manifestationen werden eingeschlossen.

		Stage			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IV
Risk factors	None	HD16*		HD18	
	≥ 3 LN areas	HD17			
	elev. ESR				
	Large mediastinal mass				
	E-lesions				

* Except for: lymphocyte-predominant HL (LPHL) stage IA without risk factors

phoma at BCCA is ABVD“ [12]. Im deutschen „Leitlinienprogramm Onkologie“ [13] wird es voraussichtlich heissen: „Erwachsene Patienten bis zu 60 Jahren mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom sollen mit 6 Zyklen BEACOPP eskaliert behandelt werden“, Evidenzgrad A.

Chemotherapie-Schemata beim fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom

Drei Schemata stehen zur Diskussion: das ABVD, das escBEACOPP und das Stanford V Regime. Das Letztere wird in den NCCN Guidelines prominent erwähnt. In der HD9601 der Intergruppo Italiano Lymphomi [14] schien es dem ABVD jedoch unterlegen. Die ECOG Studie fand vermehrte Neuropathie [15]. Es wurde geschlossen, dass ABVD weiter als Standard gelten soll. Dies dürfte die Onkologen in den USA wieder vermehrt zum ABVD führen.

ABVD vs escBEACOPP Phase III Studien

In der HD9 Studie wurde das escBEACOPP mit COPP ABVD verglichen. Dieses wurde aufgrund der Canellos Studie [16] dem ABVD Regime gleich gestellt. Die GHSG hat das ABVD beim fortgeschrittenen Hodgkin aber nie direkt mit dem escBEACOPP verglichen. Die hohen Raten der Therapie assoziierten Mortalität (2–3%), der MDS/AML (2%), der Infektionen und der Sterilität haben, trotz der HD9 Resultate, viele Kollegen vom escBEACOPP abgehalten.

Mittlerweile sind die Daten dreier randomisierter Phase III Studien bekannt [1, 4, 17] (Tab 1). Es wurden 6–8 Zyklen ABVD vs 4 Zyklen eskaliertem und zwei bis vier Zyklen BEACOPP in der Basis-Dosierung getestet (4+4). In der HD12 Studie der GHSG [18] hatte das 4+4 Schema im Vergleich zu 8 Zyklen escBEACOPP keine signifikanten Unterschiede gezeigt. Die Resultate der drei Studien sind identisch. Das intensivere escBEACOPP Schema ist dem ABVD bezüglich Krankheitsfreiheit signifikant überlegen aber das Gesamtüberleben ist nicht signifikant unterschiedlich. Dies ist durch die erhöhte Toxizität einerseits und durch den frühzeitigen Einsatz der Salvage Hochdosistherapie andererseits bedingt.

Die HD15 Studie etabliert einen neuen Standard für das fortgeschrittene Hodgkin Lymphom

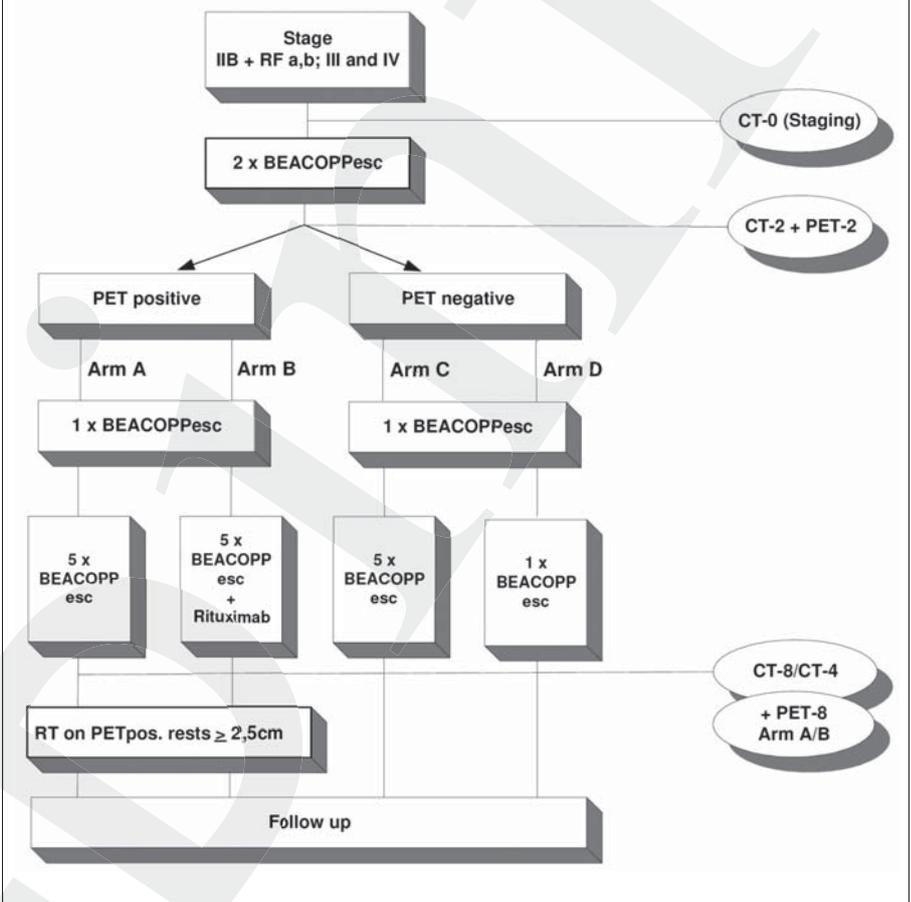
Die HD15 Studie verglich den bisher aktuellen Standard (8x escBEACOPP) mit 6 x escBEACOPP und BEACOPP14 jeweils mit PET gesteuerter konsolidierender Strahlentherapie [8]. Die sechs waren den acht Zyklen signifikant überlegen (Tab. 2). Die Toxizität konnte vermindert werden. Die PET-Steuerung reduzierte zudem die Zahl der konsolidierenden Bestrahlungen von sonst über 50% auf noch

ABB. 2 Die HD 18 Studie

Schema der HD18 Studie der GHSG/SAKK. Bei Patienten mit Stadien III und IV sowie Stadien IIB mit Risikofaktoren wird nach 2 Zyklen esc BEACOPP gemäss PET Resultat über die weitere Therapie entschieden. Der Arm B wurde geschlossen (genügend Patienten zur Beantwortung der Frage). Nach Bekanntwerden der HD15 Studie wurde die Zahl der Zyklen in Arm A und C auf 3 reduziert (total 6 Zyklen). Mitglieder der SAKK haben bisher über 100 Patienten auf die HD18 Studie randomisiert.

Risk factors:

- a) Large Mediastinal mass ($\geq 1/3$ of the maximum transverse diameter of the thorax)
- b) Extranodal disease
- c) high ESR (≥ 50 mm/h with A symptoms, ≥ 30 mm/h with B symptoms)
- d) ≥ 3 lymph node areas



ca. 10% der Patienten. Die 95% Gesamtüberleben nach 5 Jahren bilden wohl die besten Zahlen, die je beim fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom gezeigt wurden.

Die Frage der Sterilität bleibt

Nach acht Zyklen escBEACOPP resultiert bei Männern eine permanente Sterilität. Bei Frauen ist die früher eintretende Menopause entscheidend vom Alter bei Therapie abhängig. Viele Betroffene haben die Familienplanung bei Diagnose des Hodgkin Lymphoms nicht abgeschlossen. Für die Männer bietet sich zwar die Möglichkeit der Kryokonservierung einer „Zeugungsreserve“. Bei Frauen scheint die Ovulationshemmung unter Chemotherapie einen protektiven Effekt zu haben. Zudem bieten sich neue Möglichkeiten im Fertiprotekt Programm (<http://www.fertiprotekt.ch>). Leider machen Männer selten von Zeugungsreserven Gebrauch und betroffene Frauen haben auch nach Erreichen normaler Menses eine deutlich erniedrigte Geburtenrate [19].

TAB. 1 Drei Phase III Studien verglichen 6–8 Zyklen des ABVD Schemas mit acht Zyklen esc BEACOPP. Das Progressions freie Überleben (PFS) war durchwegs besser im esc BEACOPP Arm aber keine Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS)

Studie Autor	Arm	n	IPS Indes	Therapie assoziierte Mortalität (%)	p	AML/MDS %	p	5-Jahres PFS	p	5-Jahres OS	p
HD 2000 Federico et al JCO 2009 (17)	ABVD	99	0-2: 70% 3-7: 30%	1	ns	0	ns	68	0,038	84*	0,89
	4+2 BEACOPP	98	0-2: 57% 3-7: 43%	2		0		81		92*	
IIL Viviani et al NEJM 2011 (4)	ABVD	168	0-2: 47% 3-7: 53%	1	ns	1	ns	73§	0,004	84**	0,39
	4+4 BEACOPP	163	0-2: 47% 3-7: 53%	3.2		2		85		89***	
IG 20012 Carde et al ASCO 2012 (1)	ABVD	275	0-2: 0% 3: 41% # 4-7: 59%	3.3	ns	0.7	ns	64§§	0,3	86.7	0,2
	4+4 BEACOPP	274	0-2: 0% 3: 41% # 4-7: 59%	2.2		1.5		69		90.3	

* 26 von 59 Patienten erhielten eine Salvage Hochdosistherapie. Keine Angaben über Zugehörigkeit zum Therapiearm oder zum Outcome.
 ** Im ABVD Arm erhalten 30 von 45 rezidierten Pt eine Hochdosistherapie. Beim Cut off sind 15 von 45 krankheitsfrei (33% erfolgreiche Hochdosis Salvage)
 *** Im BEACOPP Arm erhalten 8 von 20 rezidierten Pt eine Hochdosistherapie. Beim cut off sind 3 von 20 krankheitsfrei (15% erfolgreiche Hochdosis Salvage)
 § 7 Jahres Freedom from First Progression; §§ 4 Jahres Event free survival; # nur Patienten mit IPS =>3

TAB. 2 In der HD15 Studie wurden 3 Therapieschemata beim fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom getestet. Nach vier Jahren mittlerer Beobachtungszeit sind 6 Zyklen des escBEACOPP Schemas 8 Zyklen signifikant überlegen

Das BEACOPP14 Schema (Details nicht gezeigt) verhielt sich wie 8 Zyklen esc BEACOPP. In der gleichen Studie wurden nur PET positive Residuen bestrahlt. In beiden Armen wurden nur ca 10% der Patienten bestrahlt. In früheren Serien waren beim fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom in der Regel über 50% der Patienten konsolidierend bestrahlt worden. Die 6 Zyklen esc BEACOPP mit PET gesteuerter Bestrahlung gelten seit 2011 für die GHSG als Standardtherapie.

Studie Autor	Arm	n	IPS Indes	Therapie assoziierte Mortalität (%)	p	AML/MDS %	p	5-Jahres FTF, %	p	5-Jahres OS, %	p
HD15 Engert et al Lancet 2012 (8)	6x Esc BEACOPP	711	0-1: 33% 2-3: 52% 4-7: 15%	0.8	<0.05	0.3	<0.0001	89.3	<0.009	95.3	<0.019
	8x Esc BEACOPP	705	0-1: 31% 2-3: 54% 4-7: 15%	2.1		2.7		84.4		91.9	

IPS: Internationaler prognostischer Score, AML/MDS: Akute myeloische Leukämie/Myelodysplastisches Syndrom, FTF: Freedom from Treatment Failure, OS: Overall survival

Aktuelle Therapieoptionen

Option 1: Die Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie: Die HD18 (Abb. 2)

Eine Studienteilnahme sollte immer Priorität haben. Die aktuelle Fragestellung ist die PET gesteuerte weitere Reduktion von sechs auf vier Zyklen escBEACOPP. Nach Bekanntwerden der Resultate der HD15 Studie [8] wurde die Zahl der Zyklen in den Armen A und C auf sechs reduziert. Der Arm B wurde nach Erreichen einer genügenden Anzahl von Patienten geschlossen.

Option 2: ABVD mit Bestrahlung von Residuen und frühzeitig geplanter Salvage Hochdosistherapie

Diese von Viviani publizierte [4], von Connors kommentierte [5] und von der GHSG vehement attackierte [20] Strategie gilt in vielen Ländern als Standardoption. Vorteil: Die Kosten sind überschaubar und die Induktion einer Sterilität ist bei den geheil-

ten Patienten gering. Fast 30% der Patienten sind mit einer ABVD Induktion aber nicht geheilt. Im ABVD Arm der Vivianistudie waren 45 von 166 Patienten refraktär oder rezidierten. Von den 45 Patienten erhielten nur 30 die vorgesehene Hochdosistherapie und beim Cut off waren insgesamt 15 von 45 Patienten krankheitsfrei. Die Salvagetherapie war also nur bei einem Drittel der Patienten erfolgreich. Im escBEACOPP Arm (n=163) benötigten 20 Patienten eine weitere Therapie. Nur acht erhielten eine Hochdosistherapie und die Salvagerate lag mit 15% tief. Aktuell wird argumentiert, dass der statistisch fehlende Unterschied im Gesamtüberleben vor allem durch die zu geringen Zahlen der randomisierten Patienten, den bisher kurzen Follow up und vorwiegend durch die Toxizitätsunterschiede bedingt sind. Eine ABVD basierte Therapie ist übrigens häufig von einer konsolidierenden Radiotherapie gefolgt (66% im ABVD Arm der Viviani Studie). Mit dem heutigen esc-

BEACOPP Standard erhalten nur noch ca 10% der Patienten eine Strahlenkonsolidation. Dieser geringere Einsatz der Strahlentherapie dürfte einen Einfluss auf die Späteffekte haben.

Option 3: EscBEACOPP ausserhalb einer Studie

Gemäss der HD15 Studie können sechs Zyklen escBEACOPP und die PET gesteuerte konsolidierende Strahlentherapie als Standard verwendet werden. Die Fertilitätsfrage muss den Betroffenen klar kommuniziert werden.

Option 4: PET gesteuerte Eskalation oder Deeskalation ausserhalb einer Studie

Strategien der Induktion mit escBEACOPP, PET Reevaluation nach einigen Zyklen und Deeskalation zum ABVD oder – umgekehrt – Induktion mit ABVD und Eskalation zum escBEACOPP bei PET Positivität werden im Rahmen von Studien getestet. In einer retrospektiven Studie zeigt Gallamini [21] dazu bisher kontroverse Daten. Da diese Strategie noch wenig belegt ist, müssten die Optionen mit den Betroffenen klar dargelegt werden.

Neue Substanzen machen die ABVD – escBEACOPP Frage hoffentlich bald obsolet

Alle bisher diskutierten Substanzen stammen aus der Pionierzeit der Onkologia. Aktuell wird das „Armamentarium“ mit Antikörpern, Antikörper-Drug Konjugaten (ADC) und Deacetylase Hemmern bereichert. Rituximab scheint auch bei den CD20 positiven klassischen Hodgkin Lymphomen aktiv zu sein [22]. Mit dem Anti CD30 ADC, dem Brentuximab Vedotin, wurden spektakuläre Remissionen beschrieben [23]. Diese Substanz ist seit 2011 in den USA für refraktäre Hodgkin Lymphome zugelassen. In der Schweiz ist die Substanz erhältlich aber wird wohl erst 2013 zugelassen. Aehnliche Therapieresultate wurden mit Panobinostat beschrieben [24]. Aktuell wird das Brentuximab Vedotin mit AVD oder EACOPP in Phase II getestet. Es ist zu hoffen, dass die modernen Medikamente alte toxische Substanzen ersetzen und den therapeutischen Index beim fortgeschrittenen Hodgkin weiter optimieren werden.

TAB. 3 Das ABVD Schema

Regimen and Drugs	Dose (mg/m ²)	Route	Days
ABVD (Q 28 days)			
Doxorubicin	25	IV	1,15
Bleomycin	10	IV	1,15
Vinblastine	6	IV	1,15
Dacarbazine	375	IV	1,15

aus: Viviani et al

TAB. 4 Eskaliertes BEACOPP Schema

Cyclophosphamide*	1250 mg/m ²	i.v.	day 1	over 60 min
Adriamycin	35 mg/m ²	i.v.	day 1	
Etoposide or Etoposide phosphate**	200 mg/m ²	i.v.	day 1-3	
Procarbazine	100 mg/m ²	p.o.	day 1-7	
Prednisone	40 mg/m ²	p.o.	day 1-14	
Vincristine	1,4 mg/m ² (max. 2mg)	i.v.	day 8	i. v. bolus
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	day 8	i. v. bolus
daily G-CSF or pegylated G-CSF	150 µg/m ² 6 mg	s.c.	from day 8 on day 4	
Repeat on day 22				

aus: HD18 Protokoll

Prof. Dr. med. Andreas Lohri

Medizinische Universitätsklinik, Onkologie, Hämatologie, Immuntherapien
Kantonsspital Baselland, 4410 Liestal
andreas.lohri@ksli.ch

Take-Home Message

- ◆ Als fortgeschrittene Hodgkin Lymphome bezeichnet man Patienten mit Ann Arbor Stadien III und IV sowie Patienten mit Stadien IIB mit zusätzlichen Risikofaktoren wie ein grosses Mediastinum oder extranodalem Befall
- ◆ Aktuell werden in der Schweiz ca ein Drittel der in Frage kommenden Patienten in der HD18 Studie im Rahmen der Kooperation der SAKK mit der deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) behandelt
- ◆ Sechs Zyklen escBEACOPP mit Bestrahlung von PET positiven Residuen resultiert in einer Krankheitsfreiheit um 90% und einem 5-Jahresüberleben um 95%. Vor allem bei Männern muss mit permanenter Sterilität gerechnet werden
- ◆ Sechs bis acht Zyklen ABVD basierte Therapie mit Bestrahlung von Residuen resultiert in einer Krankheitsfreiheit um 80% und einem 5-Jahresüberleben gegen 90%. Mit einer frühzeitigen Hochdosis Salvagetherapie können Patienten „im zweiten Anlauf“ geheilt werden. Die Inzidenz einer Sterilität ist nach ABVD gering
- ◆ Eine Salvage Hochdosistherapie kann nur bei ca 2/3 aller Patienten durchgeführt werden, die mit dem initialen ABVD keine Dauerremission erreichen. Eine Hochdosistherapie heilt ca 50% der Patienten
- ◆ In den nächsten Jahren werden neue Substanzen die ABVD – escBEACOPP Kontroverse obsolet machen

Message à retenir

- ◆ Les patients au stade Ann Arbor III et IV ainsi que les patients au stade IIB avec des facteurs de risque supplémentaire comme un médiastin important ou une infestation extra-ganglionnaire sont dénommés des lymphomes hodgkiniens avancés
- ◆ Actuellement en Suisse environ un tiers des patients éligibles sont traités dans l'essai HD18 de l'étude HD18 de la coopération du SAKK avec le groupe allemand d'études de lymphomes hodgkiniens (GHSG)
- ◆ Six cycles escBEACOPP avec irradiation des résidus positifs dans le PET résultent dans une liberté de maladie d'environ 90% et une survie à 5 ans d' environ 95%. En particulier chez les hommes il faut s'attendre à une stérilité permanente
- ◆ Six à huit cycles de traitement par ABVD avec irradiation des résidus résultent dans une liberté de maladie de 80% et une survie à 5 ans de 90%. Avec un traitement précoce de récupération à forte dose, les patients peuvent être guéris « à la deuxième tentative ». L'incidence de la stérilité après ABVD est faible
- ◆ Le traitement de récupération à haute dose peut être effectué uniquement dans environ 2/3 de tous les patients qui n'ont atteint aucune rémission permanente avec la première ABVD. Une thérapie à forte dose guérit environ 50% des patients
- ◆ Dans les prochaines années, de nouvelles substances vont faire les controverses l'ABVD - escBEACOPP obsolètes

Literatur:

1. P. Carde, N. Karrasch, C. Fortpied, P. Brice, H. M. Khaled, D. Caillot, and I. Gailard. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles, 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial. *Journal of Clinical Oncology* 30: 2012. (Abstract)
2. V. Diehl, J. Franklin, M. Pfreundschuh, B. Lathan, U. Paulus, D. Hasenclever, H. Tesch, R. Herrmann, B. Dorken, H. K. Muller-Hermelink, E. Duhmke, and M. Loeffler. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N.Engl.J.Med.* 348 (24):2386-2395, 2003.
3. A. Engert, V. Diehl, J. Franklin, A. Lohri, B. Dorken, W. D. Ludwig, P. Koch, M. Hanel, M. Pfreundschuh, M. Wilhelm, L. Trumper, W. E. Aulitzky, M. Bentz, M. Rummel, O. Sezer, H. K. Muller-Hermelink, D. Hasenclever, and M. Loeffler. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J.Clin.Oncol.* 27 (27):4548-4554, 2009.
4. S. Viviani, P. L. Zinzani, A. Rambaldi, E. Brusamolino, A. Levis, V. Bonfante, U. Vitolo, A. Pulsoni, A. M. Liberati, G. Specchia, P. Valagussa, A. Rossi, F. Zaja, E. M. Pogliani, P. Prego, M. Gotti, A. Gallamini, Scalabrini D. Rota, G. Bonadonna, and A. M. Gianni. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N.Engl.J.Med.* 365 (3):203-212, 2011.
5. J. M. Connors. Hodgkin's lymphoma--the great teacher. *N.Engl.J.Med.* 365 (3):264-265, 2011.
6. D. Hasenclever and V. Diehl. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N.Engl.J.Med.* 339 (21):1506-1514, 1998.
7. A. Engert, A. Plutschow, H. T. Eich, A. Lohri, B. Dorken, P. Borchmann, B. Berger, R. Greil, K. C. Willborn, M. Wilhelm, J. Debus, M. J. Eble, M. Sokler, A. Ho, A. Rank, A. Ganser, L. Trumper, C. Bokemeyer, H. Kirchner, J. Schubert, Z. Kral, M. Fuchs, H. K. Muller-Hermelink, R. P. Muller, and V. Diehl. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 363 (7):640-652, 2010.
8. A. Engert, H. Haverkamp, C. Kobe, J. Markova, C. Renner, A. Ho, J. Zijlstra, Z. Kral, M. Fuchs, M. Hallek, L. Kanz, H. Dohner, B. Dorken, N. Engel, M. Topp, S. Klutmann, H. Amthauer, A. Bockisch, R. Kluge, C. Kratochwil, O. Schober, R. Greil, R. Andreesen, M. Kneba, M. Pfreundschuh, H. Stein, H. T. Eich, R. P. Muller, M. Dietlein, P. Borchmann, and V. Diehl. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 379 (9828):1791-1799, 2012.
9. A. A. Moccia, J. Donaldson, M. Chhanabhai, P. J. Hoskins, R. J. Klasa, K. J. Savage, T. N. Shenkier, G. W. Slack, B. Skinnider, R. D. Gascoyne, J. M. Connors, and L. H. Sehn. International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era. *J.Clin.Oncol.*, 2012.
10. A. Engert, D. A. Eichenauer, and M. Dreyling. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.* 21 Suppl 5:v168-v171, 2010.
11. Anonymous. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins. (accessed Sept 2012)
12. www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Lymphoma/HodgkinDisease.htm. British Columbia Cancer Agency (accessed Sept 2012)
13. Leitlinienprogramm Onkologie. www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien/7.0.html (accessed Sept 2012)
14. T. Chisesi, M. Federico, A. Levis, G. L. Delliliers, P. G. Gobbi, G. Santini, S. Luminari, and M. B. Linfomi. ABVD versus stanford V versus MEC in unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of a randomised trial. *Ann.Oncol.* 13 Suppl 1:102-106, 2002.
15. Leo I. Gordon, Fanxing Hong, Richard I. Fisher, Nancy L. Bartlett, Joseph M. Connors, Randy D. Gascoyne, Henry Wagner, Patrick J. Stiff, Bruce D. Cheson, Mary Gospodarowicz, Ranjana Advani, Brad Kahl, Jonathan W. Friedberg, Kristie A. Blum, Thomas M. Habermann, Joseph Tuscano, Richard Hoppe, and Sandra J. Horning. A Randomized Phase III Trial of ABVD Vs. Stanford V +/- Radiation Therapy In Locally Extensive and Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: An Intergroup Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *ASH Annual Meeting Abstracts* 116 (21):415, 2010.
16. G. P. Canellos, J. R. Anderson, K. J. Propert, N. Nissen, M. R. Cooper, E. S. Henderson, M. R. Green, A. Gottlieb, and B. A. Peterson. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N.Engl.J.Med.* 327 (21):1478-1484, 1992.
17. M. Federico, S. Luminari, E. Iannitto, G. Polimeno, L. Marcheselli, A. Montanini, Sala A. La, F. Merli, C. Stelitano, S. Pozzi, R. Scalone, Renzo N. Di, P. Musto, L. Baldini, G. Cervetti, F. Angrilli, P. Mazza, M. Brugiatielli, and P. G. Gobbi. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J.Clin.Oncol.* 27 (5):805-811, 2009.
18. P. Borchmann, H. Haverkamp, V. Diehl, T. Cerny, J. Markova, A. D. Ho, H. T. Eich, H. K. Mueller-Hermelink, L. Kanz, R. Greil, A. Rank, U. Paulus, L. Smarkova, C. Huber, B. Dorken, C. Nerl, S. W. Krause, R. P. Mueller, M. Fuchs, and A. Engert. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J.Clin.Oncol.* 29 (32):4234-4242, 2011.
19. Behringer K et al. *Journal of Clinical Oncology* (accepted for publication).
20. P Borchmann, V.Diehl, A.Engert . ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 365 (16):1544-1546, 2011. (Korrespondenz)
21. A. Gallamini, C. Patti, S. Viviani, A. Rossi, F. Fiore, Raimondo F. Di, M. Cantonetti, C. Stelitano, T. Feldman, P. Gavarotti, R. Sorasio, A. Mule, M. Leone, A. Rambaldi, A. Biggi, S. Barrington, F. Fallanca, U. Ficola, S. Chauvie, and A. M. Gianni. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Br.J.Haematol.* 152 (5):551-560, 2011.
22. A. Younes, Y. Oki, P. McLaughlin, A. R. Copeland, A. Goy, B. Pro, L. Feng, Y. Yuan, H. H. Chuang, H. A. Macapinlac, F. Hagemester, J. Romaguera, F. Samaniego, M. A. Fanale, B. S. Dabaja, M. A. Rodriguez, N. Dang, L. W. Kwak, S. S. Neelapu, and L. E. Fayad. Phase 2 study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 119 (18):4123-4128, 2012.
23. A. Younes, A. K. Gopal, S. E. Smith, S. M. Ansell, J. D. Rosenblatt, K. J. Savage, R. Ramchandren, N. L. Bartlett, B. D. Cheson, Vos S. de, A. Forero-Torres, C. H. Moskowitz, J. M. Connors, A. Engert, E. K. Larsen, D. A. Kennedy, E. L. Sievers, and R. Chen. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J.Clin.Oncol.* 30 (18):2183-2189, 2012.
24. A. Younes, A. Sureda, D. Ben-Yehuda, P. L. Zinzani, T. C. Ong, H. M. Prince, S. J. Harrison, M. Kirschbaum, P. Johnston, J. Gallagher, Corre C. Le, A. Shen, and A. Engert. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. *J.Clin.Oncol.* 30 (18):2197-2203, 2012.