

Vyšetřovací metody a prognostické faktory u Hodgkinova lymfomu

Heidi Móciková
Oddělení klinické hematologie, FN Královské Vinohrady, Praha

Určení správné diagnózy, vyhodnocení klinického stadia a prognostických faktorů u Hodgkinova lymfomu (HL) jsou základní předpoklady pro stratifikaci léčby pacientů. Cílem je dosáhnout maximální kontrolu tumoru při minimalizaci nežádoucích účinků léčby, především pozdních následků léčby. Pro určení klinického stadia před zahájením léčby je standardním vyšetřením počítačová tomografie (CT). Pozitronová emisní tomografie (PET) je nová metoda, která v úvodu umožňuje přesnější určení stadia a je významným přínosem pro hodnocení časně odpovědi na léčbu a celkové odpovědi po ukončení prvoliniové léčby. K rizikovým faktorům v časných stádiích HL patří masivní mediastinální tumor, extranodální postižení, vysoká sedimentace erytrocytů a počet postižených uzlinových lokalizací. V pokročilých stádiích HL se na posouzení prognózy používá mezinárodní prognostické skóre (IPS). Jeho význam v současné době snižuje PET vyšetření provedené po dvou cyklech chemoterapie, které má vysokou negativní i pozitivní prediktivní hodnotu.

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, zobrazovací metody, prognostické faktory.

Examination methods and prognostic factors in Hodgkin lymphoma

The correct diagnosis, initial evaluation of clinical stage and prognostic factors are basic tools for treatment tailoring in patients with Hodgkin lymphoma (HL). The aim is to achieve the best tumor control with minimal adverse effects, especially late effects of therapy. Computed tomography (CT) remains the standard imaging method in initial staging before therapy. Positron emission tomography (PET) is a new method for a more precise initial staging and it is an important tool for evaluation of response early after two cycles of therapy and at the end of first-line treatment. Risk factors in early stages of HL include: massive mediastinal tumor, extranodal involvement, high erythrocyte sedimentation rate and number of involved lymph node localizations. The international prognostic score (IPS) is used for evaluation of prognosis in advanced stages of HL, but its significance is overshadowed by PET performed after two cycles of chemotherapy with high negative and positive predictive value.

Key words: Hodgkin lymphoma, imaging methods, prognostic factors.

Onkologie 2010; 4(3): 149–153

Úvod

Základem úspěšné léčby lymfomů je určení správné diagnózy a pečlivé vstupní vyhodnocení klinického stadia a prognostických faktorů. Rozdělení pacientů s HL do podskupin podle prognózy je důležité k identifikaci pacientů s vysokým rizikem a tedy s nutností intenzivní léčby, která snižuje pravděpodobnost relapsu onemocnění. Naopak u pacientů s nízkým rizikem je indikovaná méně intenzivní léčba s předpokladem menšího rizika pozdních následků, které mohou podstatně ovlivnit kvalitu i délku života vyléčených pacientů.

Anamnéza, klinické vyšetření a vyhodnocení celkového stavu pacienta

Rozborem anamnézy lze zjistit systémové příznaky (tzv. B symptomy), které často předcházejí diagnózu lymfomu. B symptomy nejsou specifické pro určitý typ lymfomu a/nebo jiného onemocnění. Patří k nim: teplota nad 38 °C, pokles tělesné hmotnosti o více než 10 % v průběhu 6 měsíců a zvýšené pocení (zejména noční poty). Vyskytují se přibližně u třetiny paci-

entů s HL. K dalším příznakům, které se mohou vyskytnout u HL, ale neovlivňují jeho prognózu, patří kašel, svědění kůže (výskyt u 10–15 % pacientů), bolesti kostí a zřídka tzv. alkoholová bolest (bolest v místě postižení po vypití i jen malého množství alkoholu). Symptomatická hyperkalcemie je spojená s postižením kostí nebo s poruchou metabolismu vitamínu D. Kožní postižení se objevuje zřídka, ale v souvislosti s HL byla popsána ichtyóza, multiformní erytém, nodosní erytém, kožní nekrózy nebo hyperpigmentace. Detailní anamnéza osvětlí další přidružené onemocnění, které může být důležité pro volbu terapie a zvážení rizik pozdních následků. Důležitá je farmakologická anam-

néza, která může identifikovat léky ovlivňující velikost uzlin a napodobit tak klinický obraz HL. Fyzikální vyšetření s popisem lokalizace, konzistence a velikosti zvětšených lymfatických uzlin je důležité pro výběr lymfatické uzliny, případně jiné tkáně vhodné k biopsii a histologickému vyšetření. Pokud je lymfatická uzlina větší než 1,5 cm ve svém nejdelším průměru, je hodnocena jako zvětšená. Významné je posouzení celkového stavu (performance status) a kondice pacienta. Vyjadřuje se pomocí World Health Organisation (WHO) nebo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) stupnice (tabulka 1), která může být vodítkem v rozhodování, zda je pacient schopen léčby a v jaké intenzitě.

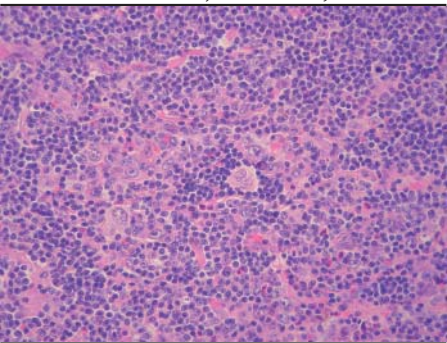
Tabulka 1. WHO klasifikace hodnocení celkového stavu pacienta

0	Bez symptomů (plně aktivní, schopen všech aktivit bez omezení)
1	Symptomy nemoci přítomny, chodící (fyzicky omezen v aktivitě, ale dochází ambulantně, schopen vykonávat lehčí práci nebo kancelářskou práci)
2	Symptomy přítomny, < 50 % v posteli v průběhu dne (schopen ambulantně docházet a schopen sebeobsluhy, ale neschopen vykonávat žádnou pracovní aktivitu)
3	Symptomatický pacient > 50 % v posteli, ale není upoután na lůžko (schopen sebeobsluhy pouze částečně)
4	Upoután na lůžko (neschopen žádné sebeobsluhy)
5	Smrt

Histologické vyšetření,
molekulární
a cytogenetické metody

Základem pro diagnózu HL je histologické vyšetření uzliny nebo jiného tumorem postiženého místa. Pouhá aspirační cytologie z lymfatické uzliny je nedostatečná na posouzení přítomnosti infiltrace lymfomem. Výsledek histologie musí být standardně potvrzen nálezem alespoň dvou patologů. Klasický HL vychází z B lymfocytů a typický pro jeho diagnózu je nález Reed-Sternbergových (RS) buněk. K podtypům klasického HL patří nodulární skleróza (obrázek 1), smíšená celularita, podtyp bohatý na lymfocyty a podtyp s deplecí lymfocytů. Expres povrchových antigenů imunohistochemicky u HL je následující: CD45 (7%), CD15 (87%), CD30 (89%), CD20 (24%). Samostatnou skupinu tvoří nodulární HL s lymfocytární predominancí (NLPHL) a se silnou expresí antigenu CD20. Molekulární a cytogenetické vyšetření RS buněk se provádí jen v rámci výzkumu s cílem objasnění patogenetických mechanismů vedoucích ke vzniku HL. Pro RS buňky klasického HL je typická cytogenetická nestabilita s aneuploidií a velkým počtem chromozomálních translokací a dalších chromozomálních aberací (např. 2p25–16, 9p24, 12q23–24). U NLPHL byly zjištěny chromozomální aberace, které se liší od klasického HL a pravděpodobně svědčí pro jiný patogenetický mechanismus vzniku tohoto typu HL. Mimo biopsie uzliny nebo jiné postižené tkáně je pro určení stadia onemocnění doporučena standardně biopsie kostní dřeně s histologickým vyšetřením. Pozitivní nález ovlivňuje další rozhodování o léčbě. Provádí se z oblasti crista iliaca posterior superior (vhodný váleček kosti alespoň 1 cm). Nález může být falešně negativní. Postižení kostní dřeně nebývá difúzní, ale nejčastěji bývá kostní dřeň u HL postižena pouze ložiskovitě. Naopak, postižení jater je obvykle difúzní s četnými uzlíky a/nebo nepravidelnými infiltráty. Zobrazovací metody nejsou k posouzení infiltrace jater dostatečně citlivé, proto se při podezření doporučuje biopsie jater.

Obrázek 1. Krční lymfatická uzlina, klasický HL – nodulární skleróza. Hematoxylin-eosín, objektiv 40 x

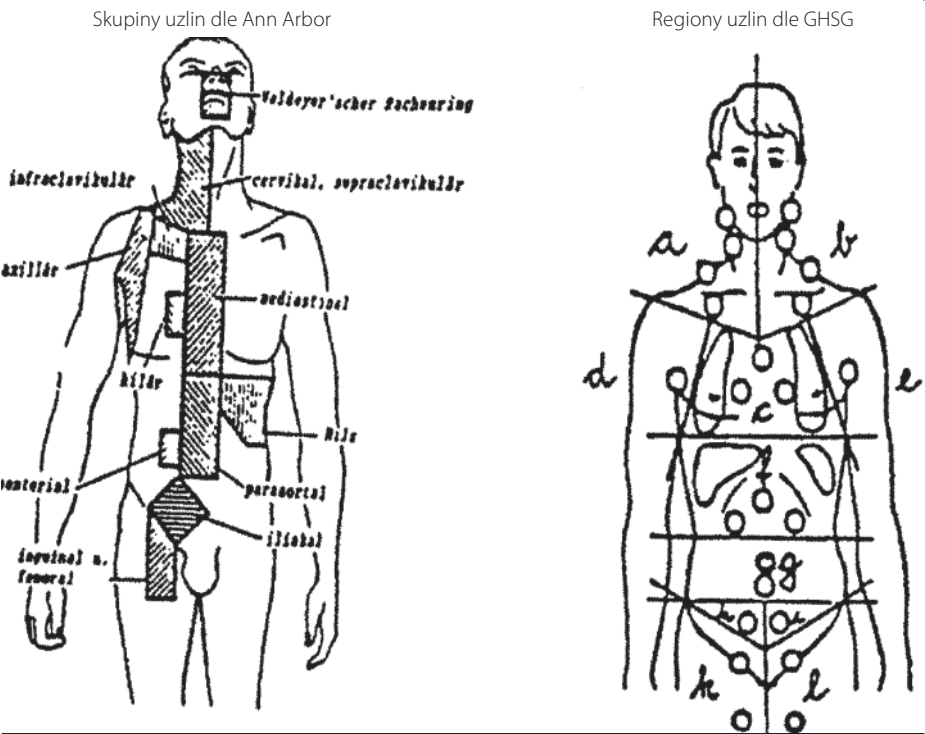


Zobrazovací metody

Základní zobrazovací metodou je rtg hrudníku v zado-přední projekci se změřením šířky hrudníku a šířky mediastina. Pokud je šířka mediastina větší než 1/3 šířky hrudníku, jde o masivní mediastinální tumor, který je hodnocen jako rizikový faktor s vlivem na další prognózu pacienta (1). Lymfografie se již nepoužívá, byla plně nahrazena CT a PET. CT vyšetření krku, hrudníku, břicha a malé pánve umožňuje určit lokalizaci a velikost postižených uzlin. Hodnocení klinického stadia HL vychází z Ann Arbor klasifikace s následnou Cotswoldskou modifikací z roku 1989, která je založena na CT popisu rozsahu postižení (2) (tabulka 2). CT vyšetření uvedených oblastí je standardní metodou k určení stadia onemocnění, kterou v současnosti doporučují všechny lymfomové pracovní skupiny. Pracoviště v Praze a Brně úzce spolupracují s Německou studijní skupinou pro Hodgkinův lymfom – German

Hodgkin Study Group (GHSg), proto se v České republice používá při určování rizikových faktorů modifikace hodnocení uzlinového postižení podle GHSg (3). Obrázek 2 popisuje srovnání Ann Arbor klasifikace (určení stadia) a definici GHSg rizikových faktorů. Sonografii krku a břicha je možné rovněž použít k posouzení zvětšených lymfatických uzlin, ale vysoká variabilita těchto vyšetření a omezené možnosti diagnostiky v případě nadměrného tuku nebo při plynatosti upřednostňuje CT. Pokud CT zobrazuje ve slezině nebo v játrech cysty, je vhodné sonografií břicha doplnit k potvrzení nebo vyloučení solidních útvarů nebo cévních malformací, případně provést magnetickou rezonanci (MR). MR je metodou volby při podezření na postižení kostí a páteře. Je také schopná detekovat difúzní i fokální postižení kostní dřeně a postižení centrálního nervového systému, které se objevuje u HL velice zřídka. Fluorin-18-fluoro-2-deoxy-

Obrázek 2. Oblasti uzlin dle Ann Arbor klasifikace (určení stadia) nejsou totožné s regiony uzlin, které užívá German Hodgkin Study Group (GHSg) k definici rizikových faktorů



Tabulka 2. Cotswoldská modifikace Ann Arbor klasifikace pro hodnocení klinického stadia

Stadium	Definice
I	Postižení jedné lymfatické oblasti nebo lymfatické struktury (např. sleziny, thymu, Waldeyerova okruhu)
II	Postižení 2 nebo více lymfatických oblastí na jedné straně bránice (mediastinum je samostatné místo), počet postižených anatomických míst se označuje příponou (např. II3)
III	Postižení oblastí lymfatických uzlin nebo struktur na obou stranách bránice
III1	S postižením splenických, hilových, celiakálních nebo portálních uzlin
III2	S postižením paraaortálních, ilických, mezenterálních uzlin
IV	Postižení extranodálních míst

D-glukózová pozitronová emisní tomografie (FDG-PET) využívá faktu, že nádorová tkáň má vyšší aerobní glykolýzu ve srovnání s normální tkání. Jerusalem a spol. zjistil, že citlivost (senzitivita) FDG-PET pro určení postižení periferních lymfatických uzlin byla 95 %, pro postižení hrudních uzlin 96 % a pro abdominální/pánevní uzliny 78 %. Citlivost konvenčních zobrazovacích metod (CT) v daných lokalizacích byla 80 %, 81 % a 86 % pacienta (4). Isasi a spol. v metaanalýze publikovaných studií vyhodnotil význam FDG-PET v úvodním stážování a přestážování po léčbě: medián citlivosti a specifity u pacientů s HL byl 93,2 % a 87,7 % (5). Dle doporučení „Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma“ je PET rutinně indikován u HL a u difúzního B velkobuněčného lymfomu (DLBCL) k určení stadia při diagnóze onemocnění (obrázek 3) a k vyhodnocení odpovědi na léčbu (6, 7). V současnosti se používají kombinované PET/CT přístroje, které mají vyšší citlivost ve srovnání se samostatným PET a jsou spojeny s nižším počtem falešně negativních nebo nejasně pozitivních nálezů. U 80–90 % pacientů s HL je první manifestací HL postižení lymfatických uzlin. Mimouzlinové postižení v důsledku šíření z přilehlých tkání se vyskytuje v 15 % případů a hematogenní rozsev u 5–10 %. Infiltrace plic je obvykle spojena s postižením hilových a mediastinálních lymfatických uzlin. Jedná se o přímé šíření z postižených uzlin s kavitací, nebo jde o sekundární atelektázu při obstrukci bronchů. Zřídka se vyskytuje intersticiální infiltrace. Mohou se ale vyskytnout i nodulární infiltráty na periférii plic zejména v horních plicních segmentech. Vyskytují se i pleurální výpotky s/ nebo bez záchytu infiltrace HL. Postižení perikardu nebo hrudní stěny je málo časté. U části pacientů se vyskytuje zvětšení thymu, infiltrace HL je vzácná a nemění stadium nemoci. Obvykle se thymus po léčbě zmenší (hodnocení pomocí CT nebo MR vyšetření).

Laboratorní a další doplňující vyšetření

Při zjištění diagnózy lymfomu jsou doporučena vyšetření: sedimentace erytrocytů, krevní obraz s manuálním diferenciálním rozpočtem leukocytů, Quick, APTT, biochemické testy (urea, kreatinin, kyselina močová, mineralogram, glykemie, bilirubin, jaterní testy, laktátdehydrogenáza, celková bílkovina, albumin, CRP, elektroforéza bílkovin séra, kvantitativní stanovení hladiny imunoglobulinů), beta-2-mikroglobulin, stanovení hladin hormonů (trijodtyronin, tyroxin, tyroid-stimulační hormon, folitropin, luteinizační

hormon, estradiol, progesteron, testosteron), sérologické vyšetření hepatitid A, B, C, dále vyšetření anti-HIV 1, 2.

Moderní léčba HL obsahuje kardiotoxické antracykliny, proto je nutné ještě před zahájením léčby doplnit EKG a echokardiogram. Může být odhalena porucha rytmu a/ nebo porucha kontraktility srdce. Vzhledem k plicní toxicitě bleomycinu a radioterapie je vhodné před léčbou indikovat vyšetření plicních funkcí a pokud možno s difúzí CO. Při podezření na plicní poškození je možno kontrolní vyšetření srovnat s iniciálním a lépe definovat stupeň poškození plic.

Prognostické faktory

Prognostické faktory v časném stadiu I a II

Četné studie prognostických faktorů prokázaly, že anatomický rozsah nemoci měřený pomocí počtu postižených regionů (nebo dle GHSG „areas“) lymfatických uzlin je statisticky signifikantní (8, 9). Prognosticky signifikantní je také objem nádorové masy v jednotlivých lokalizacích. Toto platí především pro masivní mediastinální tumor, který je definovaný šířkou mediastina větší než 1/3 šířky hrudníku. Masivní (bulky) postižení nad 5 cm jako negativní prognostický faktor se může vyskytovat i v jiných lokalizacích (méně často). Dalším nepříznivým prognostickým faktorem je lokalizované extralymfatické postižení. Častým předmětem diskuse je problém: co považovat za E lokalizaci a co je již stadium IV? Pacienti ve stadiu IIB s extranodálním postižením jsou podle GHSG protokolů léčeni stejně jako pacienti ve stadiu IV, proto pokud to v praxi nelze jednoznačně odlišit, je vhodnější se přiklonit při hodnocení stadia spíše

k diseminaci onemocnění. Prognostické faktory ve stadiu I a II podle jednotlivých studijních skupin HL jsou shrnuty v tabulce 3 (3, 10, 11).

Prognostické faktory v pokročilém stadiu

Do pokročilého stadia HL jsou zařazeni pacienti ve stadiu III a IV a dále určitá podskupina pacientů ve stadiu I nebo II s nepříznivými prognostickými faktory, např. podle GHSG jde o pacienty v klinickém stadiu IIB s masivním mediastinálním tumorem a/ nebo s extranodálním postižením. Studijní skupiny National Cancer Institute of Canada (NCIC) a ECOG řadí do pokročilých stadií kromě stadia III a IV ještě pacienty ve stadiu I nebo II a s „bulky“ nebo s podbráničním postižením. Věk je hlavním prognostickým faktorem pro celkové přežití u pacientů s pokročilým stadiem HL (12). S vě-



Tabulka 3. Prognostické faktory stadia I a II

	Studijní skupiny		
	EORTC/GELA	GHSG	NCIC/ECOG
Časné stadium příznivé	KS I–II bez RF	KS I–II bez RF	KS I–II bez RF
Časné stadium nepříznivé (intermediární)	KS I–II s RF ≥ 1 (postižení nad bránicí)	KS I–IIA s RF ≥ 1 KS IIB s RF c, d, bez a, b	KS I–II s RF ≥ 1
Rizikové faktory	a) MMT b) věk ≥ 50let c) FW ≥ 50 mm/h bez B příznaků FW ≥ 30 mm/h s B příznaky d) ≥ 4 postižené oblasti uzlin	a) MMT b) extranodální postiž. c) FW ≥ 50 mm/h bez B příznaků FW ≥ 30 mm/h s B příznaky d) ≥ 3 postižené regiony („areas“) uzlin	a) věk ≥ 40 let b) ne NLPHL nebo NS c) FW ≥ 50 mm/h d) ≥ 4 postižené oblasti uzlin

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer, GELA – Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte, GHSG – German Hodgkin Study Group, NCIC – National Cancer Institute of Canada, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, RF – rizikové faktory, KS – klinické stadium, MMT – masivní mediastinální tumor

kem zejména nad 60 let stoupá výskyt dalších onemocnění, která mohou zvyšovat úmrtnost pacientů. U starších pacientů je často nutné redukovat dávky, aby se zamezilo nežádoucí toxicitě léčby. Nezávislým prognostickým faktorem pro přežití bez progresu je věk nad 45 let. Pohlaví koreluje se stadiem onemocnění a přibližně 2/3 pacientů s pokročilým stadiem jsou muži (13). Klinické stadium IV s postižením orgánů je nezávislým prognostickým faktorem spojeným s pokročilostí onemocnění (13). Podle literárních údajů je souvislost specifického orgánového postižení se špatnou prognózou stále kontroverzní. Postižení kostní dřeni, pleury, plic a jater je nepříznivým prognostickým faktorem, ale některé studie toto pozorování nepotvrzují (14, 15, 16, 17). Počet postižených extranodálních míst nebyl potvrzen jako samostatný prognostický faktor v mezinárodním prognostickém skóre (IPS) (13). Z prognostického hlediska mají z laboratorních vyšetření význam: hladina albuminu v séru $< 40 \text{ g/l}$, hemoglobin $< 105 \text{ g/l}$, počet leukocytů v krevním obrazu $> 15 \times 10^9/\text{l}$, absolutní počet lymfocytů $< 0,6 \times 10^9/\text{l}$ nebo relativní počet lymfocytů $< 8\%$. Mezinárodní projekt pro prognostické faktory u pokročilých stadií HL se zaměřil na výsledky první linie léčby. Cílem bylo vyhodnocení přežití bez relapsu/progrese. Výsledkem projektu bylo vytvoření mezinárodního prognostického skóre (IPS), které je uvedeno v tabulce 4 (13). IPS předpovídá pětileté přežití bez relapsu/progrese v rozmezí od 45 % do 80 %. Každý z rizikových faktorů zhoršuje prognózu o 8 %. IPS rozděluje pacienty v pokročilém stadiu na 3 skupiny: pacienti s $\text{IPS} \leq 2$ mají nízké riziko, pacienti s $\text{IPS} 2-3$ mají střední riziko a pacienti s $\text{IPS} 4-7$ mají vysoké riziko progresu nebo relapsu.

Tabulka 4. Mezinárodní prognostické skóre

Věk ≥ 45 let
Mužské pohlaví
Klinické stadium IV
Hemoglobin $< 105 \text{ g/l}$
Albumin v séru $< 40 \text{ g/l}$
Leukocytóza $\geq 15 \times 10^9/\text{l}$
Lymfocytopenie $< 0,6 \times 10^9/\text{l}$, nebo $< 8\%$

Význam PET vyšetření pro hodnocení prognózy pacienta

Významným prognostickým faktorem je rychlá odpověď na léčbu, kterou lze hodnotit pomocí PET vyšetření. Hutchings a spol. zjišťoval prognostický význam časného PET vyšetření po dvou cyklech chemoterapie ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) u pacientů s HL. Negativní PET nálezy po dvou cyklech chemoterapie určil velkou skupinu pacientů s dobrou prognózou a menší skupinu pacientů s PET pozitivním nálezem, která měla vysoké riziko progresu nebo relapsu onemocnění (18). V současné době probíhají studie s modifikací léčby na základě časného PET vyšetření. Prospektivní studie u pokročilého HL prokázala, že časný PET po dvou cyklech chemoterapie ABVD má větší význam z prognostického hlediska než IPS (19). V mediánu sledování dvou let byla pozitivní prediktivní hodnota PET 93 % a negativní prediktivní hodnota 92 %.

Závěr

Nové poznatky v biologii HL a zavedení PET vyšetření do rutinní praxe pomáhá zlepšit stratifikaci HL a poskytuje možnost ovlivnění strategie léčby s dosažením maximálního efektu terapie s minimalizací pozdních nežádoucích účinků léčby.

Literatura

1. Brice P, Colin P, Berger F, et al. Advanced Hodgkin disease with large mediastinal involvement can be treated with eight cycles of chemotherapy alone after a major response to six cycles of chemotherapy. *Cancer* 2001; 92: 453–459.
2. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, 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: 1630–1636.
3. Engert A, Franklin J, Eich HT, 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.
4. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86: 266–273.
5. Isasi CR, Lu P, Balufox MD, et al. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005; 104: 1066–1074.
6. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579–586.

7. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the imaging subcommittee of international harmonization project in lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 571–578.
8. Mendenhall NP, Cantor AB, Barre DM, et al. The role of prognostic factors in treatment selection for early-stage Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 189–195.
9. Specht L, Nordentoft AM, Cold S, et al. Tumor burden as the most important prognostic factor in early-stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment. *Cancer* 1988; 61: 1719–1727.
10. Noordijk EM, Carde P, Mandard AM, et al. preliminary results of the EORTC-GPMC controlled trial H7 in early-stage Hodgkin's disease. EORTC Lymphoma Cooperative Group. Groupe Pierre-et-Marie Curie. *Ann Oncol*. 1994; Suppl 2: 107–112.
11. Meyer RM, Gospodarowitz MK, Connors JM, 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: 4634–4642.
12. Low SE, Horsman JM, Walters SJ, et al. Risk-adjusted prognostic models for Hodgkin's disease (HD) and grade II non-Hodgkin's lymphoma (NHLII): validation on 6728 British National Lymphoma Investigation patients. *Br. J. Haematol*. 2003; 120: 277–280.
13. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506–1514.
14. Specht L, Nissen NI. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV. *Eur J Haematol* 1988; 41: 359–367.
15. Strauss DJ, Gaynor JJ, Myers J, et al. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternative potentially non-cross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1173–1186.
16. Wagstaff J, Steward W, Jones M, et al. Factors affecting remission and survival in patients with advanced Hodgkin's disease treated with MVPP. *Hematol Oncol* 1986; 4: 135–147.
17. Longo DL, Young RC, Wesley M, et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4: 12995–13006.
18. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52–59.
19. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3746–3752.

MUDr. Heidi Móciková, Ph.D.

Oddělení klinické hematologie
FN Královské Vinohrady
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
heidi.mocikova@seznam.cz