

Léčba lokalizovaného stadia Hodgkinova lymfomu

Zdeněk Král

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Současná léčebná strategie u lokalizovaného klinického stadia Hodgkinova lymfomu je založena na rozdělení nemocných podle přítomnosti rizikových faktorů do skupiny s příznivou a s nepříznivou prognózou. Rozdíl mezi oběma skupinami je v intenzitě léčby, kdy nemocným s nepříznivou prognózou se podává více chemoterapie a vyšší dávka ozáření. Pro omezení pozdní toxicity radioterapie, zejména sekundárních malignit, byla velkoobjemová radioterapie, EF-RT, nahrazena technikou s nižším cílovým objemem, IF-RT.

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, chemoterapie, radioterapie.

Treating localized stage of Hodgkin's lymphoma

The current therapeutic strategy for localized clinical stage of Hodgkin's lymphoma is based on dividing the patients according to the presence of risk factors into groups with favourable and poor prognosis. The two groups differ in treatment intensity, with patients with a poor prognosis being administered more chemotherapy and a higher dose of irradiation. In order to reduce late toxicity of radiotherapy, particularly secondary malignancies, extended-field radiotherapy, EFRT, has been replaced with a technique with a lower target volume, IFRT.

Key words: Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, radiotherapy.

Onkologie 2014; 8(3): 112–116

Úvod

Hodgkinův lymfom (HL) představuje nádorové onemocnění lymfatické tkáně vyznačující se ve většině případů velmi dobrou odpovědí na léčbu. Patognomické pro HL jsou Hodgkinovy a Reedov–Sternbergovy (HRS) buňky vznikající z postgerminálních B-lymfocytů, které se staly nezávislé na regulaci buněk B-řady a unikly apoptóze (1). Nádorový infiltrát neobsahuje většinou více jak 1% HRS buněk, zbytek je reaktivní tkáň tvořená nejčastěji malými lymfocyty, eosinofily, neutrofily, histiocyty a plazmatickými buňkami (2).

Užití optimálního léčebného schématu ve správný čas vede u většiny nemocných k výraznému potlačení až vymizení populace nádorových buněk.

Aktuální léčebná strategie u pacientů s časným stadiem HL je založena na rozdělení nemocných podle přítomnosti rizikových faktorů (RF) na skupinu s příznivou nebo nepříznivou prognózou.

Velké pracovní skupiny stanovily výčet RF u časných klinických stadií HL. V Evropě se nejčastěji užívá rozdělení RF stanovené GHSG (German Hodgkin Study Group) a GELA/EORTC (Groupe d'études des lymphomes de l'Adulte/European organisation for Research and Treatment Cancer (3, 4).

V zásadě panuje shoda napříč jednotlivými pracovními skupinami včetně amerických, že mezi RF patří velká mediastinální masa, zvýšená sedimentace erytrocytů, B symptomy a počet postižených uzlinových oblastí, viz tabulka 1 (5, 6, 7). Rozdělení nemocných podle rizikových faktorů a klinického stadia je uvedeno v tabulce 2 a 3.

Pro nemocné s HL platí, že bez ohledu na klinické stadium přežívá dlouhodobě asi 80 % nemocných. U lokalizovaných stadií I a IIA jsou výsledky ještě lepší, dlouhodobého přežití se dosahuje u více jak 90 % nemocných. U pokročilých stadií jsou naopak výsledky horší. Při užití léčebného schématu ABVD, MOPP/ABVD nebo hybridu MOPP/ADV se dosahuje pětiletého přežití u přibližně 80 % nemocných (8).

Historicky byla první kurativní metodou u HL radioterapie (RT) (9). Od 70. let minulého století se však stále více prosazuje chemoterapie, která se postupně stala pro všechna klinická stadia základním léčebným postupem. U lokalizovaného stadia HL se léčba zahajuje

chemoterapií a následně je doplněna o radioterapii. Cílem nových léčebných postupů u časného stadia HL je při zachování výborných výsledků co nejvíce redukovat protinádorovou terapii, a tím tak zabránit zejména pozdním toxickým účinkům léčby.

Časná klinická stadia s příznivou prognózou

Do této skupiny se zahrnují nemocní s klinickým stadiem I-II bez přítomnosti RF.

Velkoobjemová radioterapie typu EF (extended-field radiotherapy) byla po dlouhou dobu standardním postupem u nemocných s časným stadiem HL. Uvedeným léčebným postupem

Tabulka 1. Rizikové faktory u lokalizovaných stadií HL dle GELA/EORTC, GHSG, NCIC a NCCN

Rizikový faktor	GHSG	EORTC	NCIC	NCCN
Věk		≥ 50	≥ 40	
Histologický typ			MC nebo LD	
FW a B-symptomy	> 50 (A), >30 (B)	>50 (A), > 30 (B)	>50 nebo B sympt.	> 50 nebo B sympt.
Mediastinální infiltrát	MMR > 0,33	MTR > 0,35	MMR > 0,33	MMR > 0,33
Počet uzlinových oblastí	> 2*	> 3**	>3	> 3
Extranodální postižení	jakékoli			
„Bulky“ infiltrát				> 10 cm

GHSG – German Hodgkin Study Group; EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer; NCIC – National Cancer Institute, Canada; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; MC – Mixed cellularity; LD – Lymphocyte depleted; MMR – Mediastinal mass ratio (maximální šířka mediastinálního infiltrátu/maximální nitrohruční průměr); MTR – Mediastinal thoracic ratio (maximální šířka mediastinálního infiltrátu/maximální nitrohruční průměr v úrovni Th5–6)

*GHSG rozděluje uzlinové oblasti odlišně od Ann Arbor klasifikace, kdy krční, nad a podklíčkové uzliny na jedné straně tvoří jednu oblast, hilové uzliny jsou součástí mediastina a břicho je rozděleno na 2 části: horní (uzliny v hilu jater a sleziny, dále uzliny celiakální) a část dolní.

**EORTC rozděluje uzlinové oblasti odlišně od Ann Arbor klasifikace, kdy podklíčkové a axilární uzliny tvoří jednu oblast.

Tabulka 2. Rozdělení klinických stadií I a II u HL podle GHSG

Časné stadium s příznivou prognózou	Stadium I a II bez jakéhokoliv rizikového faktoru
Časné stadium s nepříznivou prognózou	Stadium IA až IIA s jakýmkoliv rizikovým faktorem Stadium IIB alespoň s jedním RF: ■ FW > 30 mm/hod s přítomností B příznaků nebo > 50 mm/hod bez přítomnosti B příznaků ■ 3 nebo více postižených uzlinových areí

Tabulka 3. Rozdělení klinických stadií I a II u HL podle NCCN

Časné stadium s příznivou prognózou	Stadium I a II bez jakéhokoliv rizikového faktoru
Časné stadium s nepříznivou prognózou (přítomny rizikové faktory)	A – Stadium I-II s „bulky“ postižením B – Stadium I-II bez „bulky“ postižení

Tabulka 4. Chemoterapie ABVD

ABVD	Dávka	Způsob podání	Den aplikace
Adriamycin	25 mg/m ²	i.v.	1 + 15
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	1 + 15
Vinblastin	6 mg/m ²	i.v.	1 + 15
Dakarbazin	375 mg/m ²	i.v.	1 + 15

Tabulka 5. Chemoterapie BEACOPP bazální

BEACOPP bazální	Dávka	Způsob podání	Den aplikace
Cyklofosamid	650 mg/m ²	i.v.	1
Adriamycin	25 mg/m ²	i.v.	1
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	1-3
Prokarbazin	100 mg/m ²	p.o.	1-7
Prednison	40 mg/m ²	p.o.	1-7
Vinkristin	1,4 mg/m ²	i.v.	8
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	8

bylo více jak v 90 % případů dosaženo kompletní remise (CR) (10, 11, 12).

Nicméně u 20–30 % nemocných došlo k recidivě HL (13). Dalším faktorem, který snižoval úspěšnost EF radioterapie (EF-RT), byl výskyt pozdních nežádoucích účinků léčby. Ozáření mediastina vedlo až k trojnásobnému zvýšení rizika výskytu infarktu myokardu a k postupnému navyšování rizika sekundárních malignit, hlavně karcinomu prsu u mladých žen (14, 15).

Tyto nepříznivé výsledky vedly k úvaze redukovat pozdní toxicitu snížením dávky záření při zachování vysokého léčebného účinku. Studie HD4 organizovaná GHSG v letech 1988–1994 porovnávala standardní dávku ozáření 40 Gy EF-RT s dávkou 30 Gy EF-RT + 10 Gy IF-RT (involved-field radiotherapy). Celkem bylo ve studii randomizováno 367 nemocných, 97 % dosáhlo po úvodní terapii CR. Při mediánu sledování 7 let nebyl prokázán signifikantní rozdíl v počtu recidiv a v celkovém přežití (16).

Ovlivnění počtu relapsů HL po léčbě EF-RT si kladla za cíl také studie 3. generace německé skupiny HD 7, která porovnávala 30 Gy EF-RT + 10 Gy IF-RT (rameno A) s 2 cykly chemoterapie ABVD

(adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) následované výše uvedenou radioterapií (rameno B). Konečná analýza, publikovaná v roce 2007, prokázala signifikantně vyšší počet přežívajících nemocných, při mediánu sledování 87 měsíců, bez známek recidivy nebo progresu HL v rameni s kombinací chemoterapie a radioterapie, 67 % vs. 88 % (4). Také ostatní významné pracovní skupiny vytvářely nové chemoterapeutické protokoly s cílem vytvořit účinné schéma, které by snížilo počet recidiv HL. K nejvýznamnějším patří protokol VBM (vinblastin, bleomycin a methotrexát), VAPEC-B (vinkristin, adriamycin, prednison, etoposid, cyklofosamid, bleomycin) skupiny z Manchesteru a EBVP (epirubicin, bleomycin, vinblastin a prednison) EORTC skupiny. Všechna schémata v kombinaci s radioterapií vedla ke snížení počtu recidiv HL při zachování přibližně stejných výsledků celkového přežívání (17, 18, 19).

Přes pokusy o vytvoření nových chemoterapeutických režimů zůstává jako standardní léčba užívaná na většině pracovišť schéma ABVD (viz tabulka 4). Tato léčebná kombinace byla vytvořena již začátkem 70. let dvacátého století a vyznačuje se vedle vysoké účinnosti i nízkou toxicitou. Ve srovnání s chemoterapií MOPP (mustargen, vinkristin, prokarbazin a prednison) je méně leukemogenní a méně ovlivňuje fertilitu nemocných (20, 21, 22, 23, 24).

Cyklus se opakuje den 29.

Snižování zejména pozdních toxických účinků terapie u nemocných s lokalizovaným stadiem HL, při zachování vysoké kurativní účinnosti, si kladla rovněž za cíl 4. generace protokolů GHSG. Do studie HD 10, probíhající v letech 1998–2002, bylo zařazeno celkem 1370 pacientů s lokalizovaným stadiem HL bez přítomnosti RF. Cílem studie bylo porovnat léčebný efekt redukované dávky chemoterapie a radioterapie. Pacienti byli randomizováni do čtyř ramen: 1) 4 cykly ABVD + 30 IF-Gy, 2) 4 cykly ABVD + 20 IF-Gy, 3) 2 cykly ABVD + 30 IF-Gy, 4) 2 cykly ABVD + 20 IF-Gy.

Analýza výsledků po 5 letech prokázala, že režim 2 cykly ABVD + 20 Gy IF-RT je stejně

účinný, ale méně toxický, jako režim 4 cykly ABVD + 30 Gy IF-RT (25).

V následující již 5. generaci protokolů GHSG, ve studii HD 13, byla ověřována účinnost ještě výraznější redukce dávky chemoterapie u nemocných s časným stadiem a příznivou prognózou HL. Za standardní léčbu byly určeny 2 cykly ABVD + 30 Gy IF-RT. V dalších ramenech této randomizované studie došlo k redukcí ABVD na ABV, AVD nebo AV, ale vždy s kombinací 30 Gy IF-RT.

Aktuální generace protokolů GHSG ověřuje, zda u nemocných s časným stadiem a příznivou prognózou HL je možno léčbu ukončit již po 2 cyklech chemoterapie ABVD, při dosažení negativního výsledku vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET).

V roce 2014 publikovala EORTC skupina průběžné výsledky studie H10. Léčba nemocných s časným stadiem a příznivou i nepříznivou prognózou HL byla v uvedené studii rozdělena do tří ramen. Základní léčbou byla aplikace 2 cyklů ABVD, následně provedeno PET vyšetření, a bez ohledu na výsledek se podal ještě jeden cyklus ABVD + 30 Gy IN-RT (involved-node radiotherapy). V experimentálním rameni byly podány po 2 cykly ABVD a následně bylo provedeno PET vyšetření. Pokud bylo vyšetření PET negativní, tak byly podány ještě další 2 cykly ABVD a léčba byla ukončena. V opačném případě, PET pozitivní po 2. cyklu ABVD, se pokračovalo 2 cykly eskalovaný BEACOPP + 30 Gy IN-RT. Průběžná analýza však prokázala, že kombinovaná léčba (chemoterapie + radioterapie) je spojena s menším výskytem časných progresí HL. Na základě uvedených výsledků byla ukončena randomizace do experimentálního, PET negativního, ramene (26).

Ve Spojených státech amerických probíhala v letech 1995–2001 studie se zkráceným režimem Stanford V (mustargen, adriamycin, vinblastin, prednison, vinkristin, bleomycin, etoposid) u nemocných s HL klinického stadia I – IIA bez „bulky“ postižení mediastina. Pacienti byli léčeni chemoterapií Stanford V (8 týdnů) s následnou IF-RT v dávce 30 Gy. Do studie bylo celkem zahrnuto 87 nemocných, z toho ale bylo 42 pacientů (48 %) s nepříznivou prognózou podle kritérií GHSG a 33 nemocných (38 %) podle kritérií EORTC. Medián doby sledování byl 10,6 roků, FFP (freedom from progression) 94 %, OS (overall survival) 94 %. Při rozdělení na nemocné s příznivou a nepříznivou prognózou podle GHSG byl FFP 100 % u příznivé prognózy vs. 88 % u nepříznivé, podle EORTC FFP 98 % vs. 88 %. Ve studii nebyl zaznamenán výskyt akutní myeloidní leukemie nebo myelodysplastického syndromu, ani projevy pozdní srdeční či plicní toxicity (27).

Tabulka 6. Chemoterapie BEACOPP eskalovaný

BEACOPP eskalovaný	Dávka	Způsob podání	Den aplikace
Cyklofosfamid	1250 mg/m ²	i.v.	1
Adriamycin	35 mg/m ²	i.v.	1
Etoposid	200 mg/m ²	i.v.	1–3
Prokarbazin	100 mg/m ²	p.o.	1–7
Prednison	40 mg/m ²	p.o.	1–14
Vinkristin	1,4 mg/m ²	i.v.	8
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	8
G-CSF	300 ug < 75 kg 480 ug > 75 kg	s.c.	od 8. dne

Tabulka 7. Chemoterapie Stanford V

Stanford V	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den aplikace
Mustargen	6	i.v.	1
Adriamycin	25	i.v.	1 + 15
Vinblastin	6	i.v.	1 + 15
Prednison	40	i.v.	1–27 (obden)
Vinkristin	1,4	i.v.	8 + 22
Bleomycin	5	i.v.	8 + 22
Etoposid	60	i.v.	15–16

Časná klinická stadia s nepříznivou prognózou

Do této skupiny jsou zahrnuti nemocní s klinickým stadiem I-II s přítomností alespoň jednoho RF.

Po dlouhou dobu byl uznáván za standardní postup 4–6 cyklů chemoterapie MOPP nebo ABVD s následnou EF-RT. V některých menších centrech byly zkoušeny modifikace již známých chemoterapeutických režimů, které ale neprokázaly vyšší účinnost a nedošly tak širšího uplatnění (28).

Otázku velikosti ozařovacího pole a dávky chemoterapie řešily studie evropských pracovních skupin.

Zittun v 80. letech minulého století ve své studii porovnával po 3–6 cyklech MOPP rameno se 40 Gy EF-RT vs. 40 Gy IF-RT. Analýza výsledků 245 randomizovaných pacientů neprokázala rozdíl mezi jednotlivými rameny radioterapie (29).

Milánská skupina ve své studii randomizovala nemocné do ramene se 4 cykly ABVD + IF-RT

vs. EF-RT. Také v této studii nebyl zjištěn rozdíl mezi výsledky FE-RT a IF-RT (30).

Se záměrem snížit počet relapsů HL a pozdních toxických účinků radioterapie probíhala současně s HD7 další randomizovaná studie 3. generace německé skupiny – HD8. Jejím cílem bylo porovnat účinnost EF-RT a IF-RT. Celkem 1064 pacientů bylo léčeno 2 cykly COPP/ABVD (cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison/adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) a následně zařazeno do ramene s 30 Gy EF-RT (+ 10 Gy Boost na bulky postižení) nebo do ramene s 30 Gy IF-RT (+ 10 Gy Boost na bulky postižení). Analýza výsledků prokázala stejný léčebný efekt EF-RT a IF-RT, přičemž redukce ozařovacího pole byla spojena s menší toxicitou léčby. Při 10letém sledování bylo dosaženo FFTF (freedom from treatment failure) 79,8 % u EF-RT a 79,7 % u IF-RT, OS bylo u EF-RT 86,4 %, u IF-RT 87,3 % (31).

Na základě výsledků předchozích studií opustily velké pracovní skupiny techniku EF-RT, která byla v dalších studiích nahrazena IF-RT.

Ve studii HD11, probíhající v letech 1998–2002, byly porovnávány 4 cykly chemoterapie bazální BEACOPP (viz tabulka 5) se 4 cykly ABVD. Po každé chemoterapii následovala IF-RT v dávce 20 nebo 30 Gy. Analýza, která zahrnovala data od 1 394 pacientů, prokázala srovnatelnou účinnost chemoterapie ABVD a bazální BEACOPP ve spojení s 30 Gy IF-RT, 5 let FFTF 85 % (ABVD) a 87 % (BEACOPP bazální). Intenzifikací chemoterapie s následnou RT (30 Gy IF) tak nebylo dosaženo zvýšení účinnosti léčby, pouze došlo k častějším toxickým projevům léčby (32). Vzhledem k uvedeným výsledkům německá skupina schéma bazální BEACOPP do následující generace protokolů již nezařadila.

Ve studii HD14 se porovnávaly 4 cykly chemoterapie ABVD + 30 Gy IF-RT s experimentálním ramenem 2 cykly eskalovaný BEACOPP (viz tabulka 6) + 2 cykly ABVD + 30 Gy IF-RT. Ve studii bylo celkem zahrnuto 1 528 nemocných, 5 let FFTF pro režim 2 + 2 94,8 %, pro 4 × ABVD 87,7 %, 5 let PFS pro režim 2+2 95,4 %, pro 4 × ABVD

89,1 %. Analýza neprokázala signifikantní rozdíl u OS. Intenzifikovaný režim byl spojen s vyšším výskytem akutní toxicity, což bylo ale vyváženo nižším výskytem relapsů HL (2,5 % vs. 8,4 %). Na základě uvedených výsledků je intenzifikovaný režim 2 × BEACOPP eskalovaný + 2 × ABVD + 30 Gy IF-RT vzhledem k vyšší účinnosti považován GHSG za nový léčebný standard pro nemocné s časným stadiem HL s nepříznivou prognózou (33).

V roce 2002 byly publikovány výsledky studie, která měla ověřit účinnost léčebného režimu Stanford V (viz tabulka 7) u 142 nemocných s lokálně pokročilým postižením mediastina u klinického stadia I a II a u nemocných s klinickým stadiem III a IV HL. Terapie byla založena na podání režimu Stanford V (12 týdnů) s následným ozářením „bulky“ mediastina (infiltrát ≥ 5 cm) nebo reziduálního infiltrátu po ukončení chemoterapie dávkou 36 Gy. Při hodnocení nemocných podle přítomnosti rizikových faktorů pro pokročilou formu HL bylo u nemocných s nízkým skóre (0–2) po 5 letech dosaženo FFTF 94 % a OS 99 %.

V průběhu léčby nebyla zaznamenána progresivní onemocnění, relaps choroby byl prokázán u celkem 16 nemocných (34, 35).

Ostatní pracovní skupiny, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (36), United Kingdom national Cancer Research Institute Lymphoma Group (37), již nevytvářely nová léčebná schémata, ale ve svých studiích ověřovaly vysokou účinnost léčebného režimu Stanford V.

Závěr

U lokalizovaného stadia HL je možno považovat za standardní léčebný postup kombinaci chemoterapie a radioterapie. U prognosticky příznivé skupiny nemocných jsou doporučeny 2 cykly chemoterapie ABVD + 20 Gy IF-RT. U intermediární skupiny nemocných jsou považovány za standardní postup 2 cykly eskalovaný BEACOPP + 2 cykly ABVD + 30 Gy IF-RT nebo Stanford V (+RT). Doporučené léčebné postupy u lokalizovaných stadií HL podle GHSG jsou uvedeny v tabulce 8.

Literatura

- Küppers R. Molecular biology of Hodgkin's lymphoma. *Adv Cancer Res.* 2002; 84: 277–312.
- Jaffe ES, Hartus NL, Stein H, et al. Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2001: 351.
- Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964–1987. *Blood*, 1989; 73: 47–56.

Tabulka 8. Doporučené léčebné postupy u časného stadia HL podle GHSG

	Klinické stadium a rizikové faktory	Terapie
Prognosticky příznivá skupina	Kl. st. IA až IIB bez jakéhokoliv z následujících rizikových faktorů: a) infiltrát v mediastinu ≥ 1/3 průměru hrudníku b) extranodální postižení c) FW > 30 mm/hod s přítomností B příznaků nebo > 50 mm/hod bez přítomnosti B příznaků d) 3 nebo více postižených areí	2 cykly ABVD + 20 Gy IF-RT
Prognosticky intermediární skupina	Kl. st. IA až IIA s jedním či více rizikovými faktory (a – d), nebo IIB s c, d či oběma (c + d) rizikovými faktory.	2 cykly eskalovaný BEACOPP + 2 cykly ABVD + 30 Gy IF-RT
Kl. st. (klinické stadium)		

4. Engert A, Franclin J, Eich HT, et al. Two cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, 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(23): 3495–3502.
5. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L, et al. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007; 25(15): 2000–2005.
6. Noordijk EM, Thomas J, Fermé C, 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). *J Clin Oncol*, 2005; 23(Suppl. 1): 6505.
7. Meyer RM, Gospodarowicz KM, 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.
8. Duggan D, Petroni G, Johnson J, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol*, 2003; 21(4): 607–614.
9. Kaplan HS. Hodgkin's disease: biology, treatment, prognosis. *Blood*, 1981; 57: 813–822.
10. Feltl D. Potřebujeme radioterapii v léčbě Hodgkinovy choroby? *Klin. Onkol.*, 2003; 16: 184–186.
11. Jones E, Mauch P. Limited radiation therapy for selected patients with stage IA and IIA Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol*, 1996; 6: 162–171.
12. Biti G, Cimino G, Bartoni C, et al. Extended-field radiotherapy is superior to MOPP chemotherapy of pathologic stage I-IIA Hodgkin's disease: eight-year update of an Italian prospective randomized study. *J Clin Oncol*, 1992; 10: 378–382.
13. Kaplan HS. Hodgkin's disease. Harvard University Press, Cambridge 1980.
14. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA*, 1993; 270: 1949–1955.
15. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, 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(9): 3625–32.
16. Duhme E, Franclin J, Preunshuh M, et al. 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. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 2905–2914.
17. Horning SJ, Hoppe RT, Hancock SL, et al. Vinblastine, bleomycin and methotrexate: an effective adjuvant in favorable Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 1988; 6: 1822–1831.
18. Radford JA, Copan RA, Ryder WDJ. Four weeks of neo-adjuvant chemotherapy significantly reduces the progression rate in patients treated with limited field radiotherapy for clinical stage IA/IIA Hodgkin's disease. Results of a randomized pilot study. *Ann Oncol*, 1996; 7: abstr. 66.
19. Hagenbeek A, Carde P, Noordijk E, et al. Prognostic factor tailored treatment of early stage Hodgkin's disease. Results from a prospective randomized phase III clinical trial in 762 patients (H7 study). *Blood*, 1997; 90(Suppl.): abstr. 2603.
20. Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F, et al. Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 1986; 4: 830–837.
21. Kulkarni SS, Sastry PS, Saikia TK, et al. Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol*, 1997; 20(4): 354–357.
22. Marmor D, Duyck F. Male reproductive potential after MOPP therapy for Hodgkin's disease: a long-term survey. *Andrologia*, 1995; 27(2): 99–106.
23. Bates NP, Williams MW, Vaughan HG, et al. Efficacy and toxicity of vinblastine, bleomycin, and methotrexate with involved-field radiotherapy in clinical stage IA and IIA Hodgkin's disease: A British national lymphoma investigation pilot study. *J Clin Oncol*, 1994; 12: 288–296.
24. Gobbi PG, Federico M. What has happened to VBM (vinblastine, bleomycin, and methotrexate) chemotherapy for early-stage Hodgkin lymphoma? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Apr; 82(1): 18–24.
25. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 12; 363(7): 640–652.
26. Raemaekers JM, André MP, Federico M, 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. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 20; 32(12): 1188–94.
27. Advani RH, Hoppe RT, Baer D, Mason J, Warnke R, Allen J, Daadi S, Rosenberg
28. SA, Horning SJ. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial. *Ann Oncol*. 2013 Apr; 24(4): 1044–1048.
29. Raida L, Papajik T, Indrák K, et al. Chemoterapie BOVAPEC v primární léčbě středně pokročilých stadií Hodgkinova lymfomu. *Vnitř Lék*, 2007; 53(1): 31–37.
30. Zittun R, Audebert A, Hoerni B, et al. Extended versus involved fields irradiation combined with MOPP chemotherapy in early clinical stages of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 1986; 3: 207–214.
31. Santoro A, Bonifante V, Viviani S, et al. Subtotal nodal (STNI) vs. Involved field (IFRT) irradiation after 4 cycles of ABVD in early stage Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1996; 15: Abstr. 1271.
32. Engert A, Schiller P, Josting A, 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: 3601–3608.
33. Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, 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. *Clin Oncol*. 2010 Sep 20; 28(27): 4199–4206.
34. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20; 30(9): 907–913.
35. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 1988; 339: 1506–1514.
36. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1; 20(3): 630–637.
37. Edwards-Bennett SM, Jacks LM, Moskowitz CH, et al. Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Oncol*. 2010 Mar; 21(3): 574–581.
38. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, et al. Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10; 27(32): 5390–5396.

Článek přijat redakcí: 12. 5. 2014

Článek přijat k publikaci: 19. 5. 2014

MUDr. Zdeněk Král, CSc.

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 602 00 Brno
zkral@fnbrno.cz