

Současné pohledy na léčbu nemocných v pokročilém stadiu Hodgkinova lymfomu

Heidi Móciková

Interní hematologická klinika, FN Královské Vinohrady, Praha

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Pomocí moderních léčebných strategií má šanci na vyléčení více než 80 % pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) ve věku do 60 let. Cílem současných léčebných postupů je zachování vysokého počtu vyléčených pacientů a omezení toxicity. U pacientů v pokročilém stadiu HL je celkové přežití o 10 % vyšší po léčbě eskalovaným BEACOPP oproti ABVD, proto je 6 cyklů eskalovaného BEACOPP standardem léčby u pacientů do 60 let. U pacientů nad 60 let zůstává standardem léčby 6 cyklů ABVD. Po chemoterapii je možné vynechat radioterapii u pacientů s negativním nálezem podle pozitronové emisní tomografie (PET). Čeká se na dlouhodobé výsledky studií se stratifikací léčby podle interim PET a studií s brentuximab vedotinem v kombinaci s chemoterapií v první linii.

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, ABVD, BEACOPP, FDG-PET, brentuximab vedotin.

Current treatment approaches in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma

More than 80 % of patients with Hodgkin lymphoma (HL) younger than 60 years are likely to be cured with modern treatment strategies. The goal of current treatment approaches is to maintain the high treatment efficacy and to reduce the toxicity. BEACOPP escalated has a 10 % overall survival advantage over ABVD in patients with advanced-stage HL, therefore 6 cycles of BEACOPP escalated has become the standard of care for patients younger than 60 years. Six cycles of ABVD remain the standard of care for patients over 60 years. Radiotherapy could be omitted in patients with a negative positron emission tomography (PET) finding after chemotherapy. Mature trial results of the treatment stratification based on PET and trial results of brentuximab vedotin combined with chemotherapy in the first-line treatment are awaited.

Key words: Hodgkin lymphoma, ABVD, BEACOPP, FDG-PET, brentuximab vedotin.

Onkologie 2014; 8(3): 117–120

Úvod

Prognóza pacientů s HL se po zavedení moderních léčebných postupů významně zlepšila (1): 5leté relativní celkové přežití pro pacienty s HL je 80,6 %–84,3 %. Pacienti ve věku 15–29 let dosahují 5letého relativní celkové přežití 97,9 % a pacienti ve věku ≥ 60 let 57,5 %. Cílem různých léčebných strategií je maximálně omezit toxicitu a zachovat vysokou účinnost léčby. Faktory, které ovlivňují léčbu první linie, jsou: histologie HL (klasický HL nebo HL s lymfocytární predominancí) (2), anatomický rozsah nemoci (časné nebo pokročilé stadium) (3), přítomnost rizikových faktorů (4, 5), B symptomy a bulky masa, která je v současnosti definována velikostí ≥ 7 cm (6). Nejvýznamnějším prognostickým faktorem, který ovlivňuje léčbu při diagnóze, v průběhu a na konci léčby první linie, je pozitronová emisní tomografie s fluorin-18-fluorodeoxyglukosou (FDG-PET) (3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13).

Standardní léčba pokročilých stadií klasického Hodgkinova lymfomu

Do pokročilých stadií HL jsou zařazeni pacienti v klinickém stadiu III a IV. Vzhledem k prognóze jsou léčeni podle Německé studijní skupiny pro Hodgkinův lymfom (German Hodgkin

Study Group, GHSG) stejnou léčebnou strategií i pacienti v klinickém stadiu IIB s masivním mediastinálním tumorem a/nebo s extranodálním postižením (4).

První chemoterapeutický režim, který se úspěšně použil u pokročilých stadií HL, byl MOPP (mechloreタミン, vinkristin, prokarbazin, prednison) (14). Režim MOPP dosáhl 84 % odpovědi na léčbu a 10leté přežití bez nemoci 66 %. Tento režim je spojen s dlouhodobou toxicitou, zejména se ztrátou fertility a se sekundárním myelodysplastickým syndromem.

Canellos a spol. prokázal, že režim ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) je účinnější než MOPP a méně myelotoxický než alternace ABVD s MOPP nebo samotný MOPP (15). Velká mezinárodní studie s 856 pacienty, která porovnávala ABVD s MOPP/ABV, potvrdila srovnatelné výsledky těchto režimů: podíl dosažených kompletních remisí (KR) 76 % vs. 80 %, 5letého přežití bez selhání léčby (failure-free survival, FFS), 63 % vs. 66 % a 5leté celkové přežití (overall survival, OS) 82 % vs. 81 % (16). Režim MOPP/ABV byl spojen s vyšším rizikem akutní plicní a hematologické toxicity, sekundární akutní leukemie a sekundárního myelodysplastického syndromu. Dalším režimem, který se úspěšně použil

u pokročilých stadií HL, byl Stanford V (vinblastin, doxorubicin, vinkristin, bleomycin, mustard, etoposid, prednison) s „involved field“ radioterapií (IFRT) 36–44 Gy na úvodní bulk nebo reziduální nádorovou masu (17). Studie E2496 fáze III potvrdila, že nebyl zjištěn rozdíl mezi režimy ABVD a Stanford V + IFRT v celkovém počtu odpovědí, FFS a OS (18), ale ABVD dosáhl oproti Stanford V+IFRT signifikantně lepší 5leté FFS u pacientů s vysokým mezinárodním prognostickým skóre (international prognostic score, IPS) ≥ 3 : 67 % vs. 57 %, $P = 0,02$. Lepší FFS se nepromítl do lepšího 5letého OS: 84 % vs. 77 %, $P = 0,15$.

Skupina GHSG vyvinula režim eskalovaný BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednison) a jeho vysokou účinnost prokázaly 2 studie fáze II (19, 20, 21). Do studie HD9 bylo zařazeno 1196 pacientů do 60 let a tato studie srovnávala 3 režimy s aplikací 8 cyklů chemoterapie: COPP/ABVD vs. bazální BEACOPP vs. eskalovaný BEACOPP. Ve všech ramenech byla po chemoterapii podána radioterapie na místa, kde byla v úvodu nádorová masa ≥ 5 cm nebo na zbytkovou nádorovou masu po chemoterapii (19). 10letá analýza výsledků potvrdila, že eskalovaný BEACOPP dosahuje lepších výsledků než bazální

Tabulka 1. Úprava léčby na základě interim PET u intermediárních a pokročilých stadií Hodgkinova lymfomu – přehled studií

Název studie	Číslo studie	Pacienti	Úprava léčby na základě PET	Typ studie
GITIL HD0607	NCT00795613	Stadium II + RF, Stadia IIB-IV	Po 2 × ABVD: PET + eskalace na BEACOPP	Fáze II
RATHL	NCT00678327	Stadia IIB-IV	Po 2 × ABVD: PET + BEACOPP esk. PET – randomizace: ABVD vs. AVD	Fáze III
Israel/Rambam	NCT00305149	Intermediární stadia s RF/bulk; Pokročilá stadia	Po 2 × BEACOPP basis nebo 2 × BEACOPP esk.: PET+4 × BEACOPP esk. PET- 4 × BEACOPP basis	Fáze II
IIL HD0801	NCT00784537	Stadium IIB-IV	Po 2 × ABVD: PET+ záchranná léčba PET- 4 × ABVD a randomizace: RT vs. bez RT	Fáze III
GHSG HD18	NCT00515554	Intermediární stadia s MMT a/nebo s EN; Pokročilá stadia	Standardní rameno: 6 × BEACOPP esk. Experimentální rameno: 2 × BEACOPP esk. PET- randomizace: další 2 vs. 4 cykly BEACOPP esk.	Fáze III
GHSG HD17	NCT01356680	Intermed.stadia s RF mimo MMT a/nebo s EN	Standardní rameno: 2 × BEACOPP esk. +2 × ABVD+RT 30Gy IF Experimentální rameno: PET po 4 cyklech chemoterapie randomizace: PET- vynechání RT PET+ RT IF 30Gy	Fáze III
LYSA (AHL2011)	NCT01358747	Časná stadia s bulky	Standardní rameno: 6 × BEACOPP esk. Experimentální rameno: PET – po 2 a 4 cyklech BEACOPP deeskalace na ABVD	Fáze III
EORTC/PLRG H11	NCT01652261	Stadia III-IV	Standardní rameno: 6 × BEACOPP esk. Experimentální rameno: po 1 × ABVD eskalace u PET+ BEACOPP esk.	Fáze III
SWOG S0816	NCT00822120	Stadia III-IV	Po 2 × ABVD: PET+ intenzifikace na BEACOPP esk.	Fáze II

GITIL – Gruppo Italiano Terapie Innovative Nei Linfomi; IIL – Fondazione Italiana Linfomi; RF – rizikové faktory; GHSG – German Hodgkin Study Group; LYSA – Lymphoma Study Association; EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer; SWOG – Southwest Oncology Group

BEACOPP a COPP/ABVD. 10leté přežití bez selhání léčby (freedom from treatment failure, FFTF) pro výše uvedené režimy bylo: 82 %, 70 % a 64 %, $P < 0,0001$ a 10letý OS byl: 86 %, 80 % a 75 %, $P = 0,0053$ (20). GHSG studie HD12, do které bylo zařazeno 1670 pacientů, srovnávala 8 cyklů eskalovaného BEACOPP+/- radioterapie se 4 cykly eskalovaného BEACOPP+ 4 cykly bazálního BEACOPP +/- radioterapie (21). 5letý FFTF (86,4 % vs. 84,8 %) a 5leté přežití bez progresu (progression-free survival, PFS), (87,5 % vs. 85 %) bylo lepší, i když nesignifikantně, v ramenu s 8 cykly eskalovaného BEACOPP. Rozdíl v 5letém celkovém přežití nebyl významný: 92 % vs. 90,3 %. Na základě GHSG studie HD15, do které bylo

zařazeno 2 182 pacientů, je novým standardem léčby 6 cyklů eskalovaného BEACOPP: 6 cyklů ve srovnání s 8 cykly eskalovaného BEACOPP a 8 cykly bazálního BEACOPP aplikovaného v intervalu á 14 dní dosáhlo lepších výsledků (22). Radioterapie 30 Gy byla indikována u pacientů, kteří po chemoterapii měli PET pozitivní reziduum $\geq 2,5$ cm. 5letý FFTF po 8 cyklech eskalovaného BEACOPP vs. 6 cyklů eskalovaného BEACOPP vs. 8 cyklů bazálního BEACOPP 14 byl: 84,4 % vs. 89,3 % vs. 85,4 %, 5letý OS: 91,9 % vs. 95,3 % vs. 94,5 %, $P = 0,019$. Mortalita spojená s léčbou u výše uvedených režimů byla: 7,5 % vs. 4,6 % vs. 5,2 % a výskyt sekundárních nádorů: 4,7 % vs. 2,4 % vs. 3,1 %.

Studie EORTC 20012 srovnávala 8 cyklů BEACOPP (4 cykly eskalovaného + 4 cykly bazálního) s 8 cykly ABVD (23). Podle předběžných výsledků není dosažen rozdíl v 4letém celkovém přežití: 86,7 % vs. 90,3 %, $P = 0,208$, i když byl 4letý PFS signifikantně lepší ve skupině s BEACOPP 83,4 % oproti ABVD 72,8 %. Medián sledování byl 3,8 roku. K definitivnímu vyhodnocení výsledků této studie je nutné delší sledování.

Metaanalýza studií u pokročilých HL, která zahrnovala 11 léčebných režimů u 9993 pacientů a při vyhodnocení kombinovala přímé srovnávací studie a nepřímé srovnání prokázala, že nejvyšší podíl 5letého OS (95 %) je u pacientů léčených 6 cykly eskalovaného BEACOPP, to je o 10 % lepší 5letý OS oproti ABVD (24). S eskalovaným BEACOPP je spojena vyšší gonadální toxicita. Pro pacienty nad 60 let je režim eskalovaný BEACOPP toxický, proto u nich zůstává standardem léčby 6 cyklů ABVD.

Radioterapie v léčbě pokročilých stadií Hodgkinova lymfomu

Většina studií, které se zabývaly radioterapií v konsolidaci po první linii chemoterapie u pokročilých HL, prokázala význam IFRT u pacientů v parciální remisi po chemoterapii (21, 25, 26). Ve studii GHSG HD15 byla radioterapie 30 Gy podána pouze u pacientů v parciální remisi (PR) na PET pozitivní rezidua s velikostí $\geq 2,5$ cm (22). 548 (74 %) pacientů dosáhlo po chemoterapii PET negativitu, 191 (26 %) pacientů zůstalo PET pozitivních a podstoupilo radioterapii. Pacienti s reziduem v mediastinu $\geq 2,5$ cm hodnoceným podle CT, kteří byli PET negativní po chemoterapii, měli prognózu stejnou jako PET negativní pacienti bez rezidua v mediastinu: 4letý PFS byl 92,1 % (22). Na základě výsledků této studie je možné vynechat radioterapii u PET negativních HL pacientů v pokročilém stadiu po ukončené chemoterapii, kteří byli léčeni eskalovaným BEACOPP bez ohledu na reziduální masu dle CT (22).

Vysokodávkovaná léčba s autologní transplantací kmenových buněk

Dvě evropské studie vyhodnotily význam vysokodávkované léčby s autologní transplantací kmenových buněk (ASCT) jako konsolidaci u pacientů v pokročilém stadiu HL a u vysoce rizikových pacientů, kteří odpovíděli na léčbu první linie (27, 28). Žádná z těchto studií neprokázala, že je postup s konsolidační ASCT výhodnější než standardní chemoterapie u pacientů, kteří dosáhli KR nebo PR po chemoterapii s doxorubicinem v první linii.

Stratifikace léčby u pokročilých stadií Hodgkinova lymfomu na základě interim PET

Hutchings a spol. ve skupině 77 pacientů s HL léčených chemoterapií ABVD analyzoval význam PET při diagnóze, po 2 a 4 cyklech léčby a po ukončení léčby (8). Tato studie prokázala signifikantní vztah mezi PET nálezem po 2 cyklech chemoterapie, PFS ($P < 0,001$) a OS ($P < 0,01$). Na základě provedených studií je negativní interim PET nález spojen s dobrou prognózou, pozitivní interim PET nález předpovídá horší prognózu a obecně je interim PET lepším prognostickým faktorem než IPS u pokročilých stadií HL (8, 9, 10). Časná odpověď na léčbu prokázaná pomocí interim PET nálezu by měla identifikovat pacienty, u kterých budou dostatečně méně intenzivní a méně toxické režimy. U pokročilých stadií, pokud se redukuje chemoterapie na základě negativního interim PET buď vynecháním další léčby, nebo snížením dávek chemoterapie zůstává hlavním rizikem potenciálně horší výsledek léčby. Pozitivní interim PET po několika cyklech standardní chemoterapie definuje pacienty, kteří špatně reagují na léčbu a mají zlou prognózu a je to teoreticky indikace pro agresivní léčbu, která zvýší pravděpodobnost dosažení a udržení remise. Při změně léčby na základě pozitivního interim PET nálezu je nutné, aby další léčba vyléčila všechny pacienty v první linii včetně těch, u kterých se předpokládá, že by původní léčba selhala. Tuto strategii je nutné potvrdit v prospektivních studiích. V současnosti probíhá několik studií, které upravují léčbu na základě interim PET u intermediárních a pokročilých stadií HL a jsou shrnuty v tabulce č. 1. Dann a spol. vyhodnotil v prospektivní studii 124 pacientů s intermediárním a pokročilým stadiem HL, u kterých bylo FDG-PET vyšetření provedeno po 2 cyklech BEACOPP: pacienti s IPS ≥ 3 byli léčeni 2 cykly eskalovaného BEACOPP a ostatní pacienti 2 cykly bazálního BEACOPP. PET negativní pacienti byli dále léčeni 4 cykly bazálního BEACOPP a PET pozitivní pacienti 4 cykly eskalovaného BEACOPP (29, 30). Výsledky 5letého PFS a OS byly srovnatelné v obou skupinách a takto stratifikovaná léčba snížila kumulativní dávku chemoterapie u PET negativních pacientů. 10letý PFS u pacientů s negativním interim PET byl 93% a u PET pozitivních 83% (30). Výsledky dlouhodobého sledování u ostatních studií (viz tabulka č. 1) nejsou zatím k dispozici, proto je změna léčby ve všech stadiích HL na základě interim PET indikována pouze v rámci klinických studií.

Nové léky v léčbě pokročilých stadií Hodgkinova lymfomu

Brentuximab vedotin je konjugát protilátky anti CD30 a monometyl auristatinu E a dosahuje 75 % celkovou odpověď u relabovaných/refraktérních HL (31). Na základě tohoto výborného výsledku byla provedena studie fáze I s brentuximab vedotinem v kombinaci s ABVD nebo AVD u pokročilých HL v první linii, která potvrdila jeho účinnost a přijatelnou toxicitu (32). V současnosti probíhá studie fáze III, která porovnává účinnost brentuximab vedotinu+ AVD oproti ABVD u pacientů s pokročilým stadiem HL v první linii léčby (ClinicalTrials.gov, NCT01712490). Studie kombinující rituximab a ABVD dosáhla 5letého přežití bez relapsu 83 %, ale s příchodem brentuximab vedotinu a jeho kombinací s chemoterapií se od této strategie upouští. Další nové léky, např. everolimus – inhibitor mTOR, panobinostat – inhibitor histondeacetylázy, bortezomib atd. se zatím zkouší samotné nebo v kombinaci s chemoterapií u relabovaných/refraktérních HL (33).

Závěry

Standardem léčby u pacientů v pokročilých stadiích HL ve věku do 60 let je 6 cyklů eskalovaného BEACOPP, u pacientů nad 60 let zůstává standardem 6 cyklů ABVD.

Radioterapie 30 Gy je indikována po chemoterapii u pacientů s PET pozitivním reziduem. U PET negativních pacientů po ukončené chemoterapii je možné radioterapii vynechat bez ohledu na velikost rezidia podle CT. Změna léčby na základě interim PET je indikována pouze v rámci klinických studií.

Literatura

1. Pulte D, Jansen L, Gondos A, et al. Improved population level survival in younger Hodgkin lymphoma patients in Germany in the early 21st century. *Br J Haematol*. 2014 Jan 16. doi: 10.1111/bjh.12722. [Epub ahead of print].
2. Nogová L, Reineke T, Brillant C, et al. German Hodgkin Study Group. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(3): 434–439.
3. Cerci JJ, Linardi CC, Pracchia LF, et al. 2- [18F] -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography initial staging impacts on survival in Hodgkin lymphoma. *J Radiol*. 2013; 5(12): 484–490.
4. Diehl V, Stein H, Hummel M, et al. Hodgkin's lymphoma: Biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Prog)* 2003: 225–247.
5. 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.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington S, et al. Follow-up of the 11-ICML workshop on lymphoma staging and restaging in the PET-CT era. *Hematol Oncol* 2013; 31 (Suppl.1): 96–150. DOI: 10.1002/hon. Abstract 128.

7. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006; 91: 482–489.
8. 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.
9. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al. 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*. 2006; 91: 475–481.
10. 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.
11. 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.
12. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 579–586.
13. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008; 112: 3989–3994.
14. DeVita VT Jr, Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med*. 1980; 92(5): 587–595.
15. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med*. 1992; 327(21): 1478–1484.
16. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, 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.
17. 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; 20(3): 630–637.
18. Gordon L, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol*. 2013; 31(6): 684–691.
19. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003; 348(24): 2386–2395.
20. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(27): 4548–4554.
21. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2011; 29(32): 4234–4242.
22. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379(9828): 1791–1799.
23. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. 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. *J Clin Oncol*. 30: 510s, 2012(suppl; abstr 8002).

24. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14(10): 943–952.
25. Aleman BM, Raemaekers JM, Tomišić R, et al. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(1): 19–30.
26. Johnson PW, Sydes MR, Hancock BW, et al. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3352–3359.
27. Carella AM, Bellei M, Brice P, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. *Hematologica.* 2009; 94(1): 146–148.
28. Proctor SJ, Mackie M, Dawson A, et al. A population-based study of intensive multi-agent chemotherapy with or without autotransplant for the highest risk Hodgkin's disease patients

- identified by the Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) prognostic index. A Scotland and Newcastle Lymphoma Group study (SNLG HD III). *Eur J Cancer.* 2002; 38(6): 795–806.
29. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, et al. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood.* 2007; 109: 905–909.
30. Dann EJ, Blumenfeld Z, Bar-Shalom R, et al. A 10-year experience with treatment of high and standard risk Hodgkin disease: six cycles of tailored BEACOPP, with interim scintigraphy, are effective and female fertility is preserved. *Am J Hematol.* 2012; 87: 32–36.
31. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30(18): 2183–2189.
32. Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2013 Dec; 14(13): 1348–1356.

33. Batlevi CL, Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013: 394–399.

Článek přijat redakcí: 24. 2. 2014

Článek přijat k publikaci: 16. 5. 2014

MUDr. Heidi Móciková, Ph.D.

Interní hematologická klinika, FN Královské Vinohrady
3. LF UK v Praze
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
heidi.mocikova@seznam.cz
