

A Hodgkin-kór kezelése

Rosta András
Molnár Zsuzsanna
Schneider Tamás
Várady Erika
Deák Beáta
Ésik Olga

CURRENT THERAPY OF HODGKIN'S DISEASE

Hodgkin's disease is a clonal B-cell disease. The exact etiology of the disease has not yet been identified, research data showing the crucial role of the Epstein-Barr virus. The Hodgkin's disease is curable in 70-80 % of the cases.

In the early stage of the disease, the treatment of choice should be the combined modality therapy. The required number of cycles of combined chemotherapy, the dose and the field extension of radiotherapy are all subjects of recent clinical trials. In the advanced stage of Hodgkin's disease more (6-8) cycles of combined chemotherapy and, if necessary, radiotherapy of the affected field is the treatment of choice.

In advanced Hodgkin's disease with unfavourable prognosis, the role of higher dose-intensity and the combination of more potent chemotherapeutic agents are evaluated in clinical trials, with special consideration to the danger of late toxicity (BEACOPP, Stanford V protocol).

In the treatment of early (within 1 year) chemosensitive relapses of Hodgkin's disease, high-dose chemotherapy with autologous peripheral stem cell transplantation has improved therapeutic results. Current results of advanced cases with unfavourable prognosis, of primary progressive and resistant disease, relapsing Hodgkin's disease and the treatment of elderly patients are yet unsatisfactory.

The main trends of recent research are: development of new potent chemotherapeutic agents, application of allogeneous "mini" transplantation (graft versus Hodgkin's disease effect) and the therapeutic use of mono or bispecific monoclonal antibodies.

It is desirable, that primary, secondary and further treatments of Hodgkin's disease are performed in specific hematological or oncological centers where necessary experience of complex treatment is available, as well as the application of aggressive treatment methods, modern radiotherapy and also the facilities for handling unwanted complications.

Correspondence:
András Rosta, MD
National Institute of Oncology,
„A” Department of Medicine,
H-1122 Budapest, Ráth Gy. str. 7-9.

**early stage Hodgkin's disease,
advanced stage Hodgkin's disease,
combined chemotherapy,
combined modality therapy,
second line treatment**

A Hodgkin-kór klonális B-sejt-betegség. Kóreredete még ma sem egyértelműen ismert, sok adat utal az Epstein-Barr-vírus kórokozó szerepére. A Hodgkin-kór az esetek 70–80%-ában gyógyítható. Korai Hodgkin-kórban ma a kombinált modalitású terápiát részesítik előnyben. Klinikai vizsgálatok tárgyát képezi a szükséges ciklusszám, valamint a radioterápia dózisa és kiterjesztésének mértéke. Előrehaladott esetekben nagyobb (hat-nyolc) ciklusszámú, kombinált kemoterápia és szükség szerint érintett mezős radioterápia a választandó kezelés.

Rossz prognózisú, előrehaladott esetekben nagyobb dózisintenzitás és több hatásos kemoterápiás szer kombinációjának alkalmazását vizsgálják, figyelembe véve a késői toxicitást is (BEACOPP, Stanford V protokoll). A korai (egy éven belüli), kemoszenzitív relapszusok kezelésében jelentősen javítja a terápiás eredményeket a nagy dózisú, kombinált kemoterápia és autológ perifériás őssejt-transzplantáció. A rossz prognózisú előrehaladott betegség, a primer progresszív és rezisztens betegek kezelési eredményei ma sem megfelelőek.

Az újabb kutatások fő irányai: új, hatásos kemoterápiás kombinációk kifejlesztése, az allogén, úgynevezett minitranszplantáció (graft versus Hodgkin-kór hatás) és mono-, illetve bispecifikus monoklonális antitestek alkalmazása.

Kívánatos, hogy a Hodgkin-kór elsődleges és másodlagos, illetve további kezelését olyan onkológiai, illetve hematológiai centrumokban végezzék, ahol megfelelő gyakorlattal rendelkeznek a betegség komplex kezelésében, az agresszív kezelési formák alkalmazásában, ahol rendelkezésre állnak a modern radioterápia személyi és tárgyi feltételei, és mód nyílik az agresszív kezelési módszerekkel járó szövődmények megfelelő ellátására is.

Levelezési cím:
dr. Rosta András,
Országos Onkológiai Intézet,
„A” Belgyógyászati Osztály
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.

**korai Hodgkin-kór,
előrehaladott Hodgkin-kór,
kombinált kemoterápia,
kombinált módozatú kezelés,
másodlagos kezelés**

A Hodgkin-kór ma az egyik legsikeresebben gyógyítható daganatos betegség. Kezelésében a múlt század elején radioterápiával érték el az első sikereket (1). További jelentős előrelépést jelentett a megavoltos sugárterápiás készülékek alkalmazása és a kiterjesztett mezős irradiáció bevezetése, amely *Kaplan* és munkatársai nevéhez fűződött (2). Újabb mérföldkönek számított e betegség kezelésében és az egész onkológia fejlődésében a *DeVita* és munkatársai által kifejlesztett kombinált kemoterápia, a MOPP kezelési séma bevezetése (3, 4). A fenti kezelési módok alkalmazásával a betegség korai stádiumaiban 80–90%, előrehaladott esetben 40% körüli tartós remissziót, gyógyulást értek el. A hosszan túlélők követéses vizsgálata során észlelték a különböző terápiás módszerek késői mellékhatásait (5), ezek közül legfontosabb a szekunder tumороk kialakulása (6, 7), azonban nem elhanyagolhatók a késői cardiovascularis szövődmények sem.

Patológia és biológia

Hodgkin-kórban a malignusan transzformálódott sejt a Hodgkin-sejt, illetve többmagvú variánsa, a Sternberg–Reed-sejt. Ez a sejttípus a daganatnak mindössze 0,5–1%-át teszi ki, a többi úgynevezett reaktív sejt: lymphocytá, eosinophil granulocytá, fibroblast, histiocytá, plazmasejt. Különböző altípusait részben a fenti sejtek aránya alapján különítjük el. Legújabb felosztása a Real-klasszifikáció, amely a következő szubtypusokat különíti el; lymphocytagazdag klasszikus Hodgkin-kór, nodularis sclerosis, kevert sejtes, lymphocytadepletiós Hodgkin-kór. Különálló formának tekintik a lymphocytapredomináns formát (nodularis paragranuloma), amely nemcsak szövettani jellemzőiben, hanem klinikai viselkedésében is különbözik a klasszikus Hodgkin-kórtól.

Az egyetlen sejtre vonatkozó (single cell) genotípus-vizsgálatok a Sternberg–Reed-, illetve a Hodgkin-sejtek B-sejtes eredetét igazolták (8).

Sok adat utal az Epstein–Barr-vírus kóroki szerepére. Az esetek jelentős százalékában (a szövettani altípustól, életkortól, földrajzi tényezőktől függő mértékben, átlagosan körülbelül 50%-ban) az Epstein–Barr-vírus genomja kimutatható ugyan a Hodgkin-kór daganatsejtjében, de az Epstein–Barr-vírus kóroki szerepe még ma sem bizonyított egyértelműen.

Diagnosztika

Égészen kivételes esetektől eltekintve a diagnózis alapja a szövettani vizsgálat eredménye.

A kivizsgálás során törekedni kell a betegség ki-

KOMBINÁLT KEMOTERÁPIÁS PROGRAMOK

MOPP: mechlorethamin, vincristin, procarbazin, prednizolon.

ABVD: doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin.

EBVD: epirubicin, bleomycin, vinblastin, acarbazin. Stanford V: doxorubicin, vinblastin, mechlorethamin, vincristin, bleomycin, etoposid, prednizolon (12 hetes kezelési periódus, konszolidációs radioterápiával).

BEACOPP: cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, procarbazin, vincristin, bleomycin, prednizolon.

COPP: cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednizolon.

COPP/ABV hibrid: cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, doxorubicin, bleomycin, vinblastin, prednizolon.

DHAP: dexametazon, nagy dóziszú citozin-arabinozid, cisplatin.

1. táblázat. Hodgkin-kór gyanúja esetén elvégzendő vizsgálatok

Anamnéziszfelvétel.
Fizikális vizsgálat.
Gégészeti vizsgálat.
Cristabiopszia (egy- vagy kétoldali).
Szövettani vizsgálat.
Laboratóriumi vizsgálatok:
– teljes vérkép,
– abszolút lymphocytaszám,
– vörösvértest-süllyedés,
– májfunkció,
– vesefunkció,
– LDH,
– β_2 -mikroglobulin.

terjedésének mind pontosabb megállapítására. Az elvégzendő vizsgálatokat, beavatkozásokat az 1. táblázatban, a kötelező és kiegészítő képalkotó eljárásokat a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Ezeknek a vizsgálatoknak az alapján állapítható meg a klinikai stádium, ami nagymértékben befolyásolja a terápiát, a prognózist.

Alapjait az Ann Arbor-i konferencián fektették le (3. táblázat) (9).

Prognosztikus tényezők

Korábban a Hodgkin-kóros betegeket a klinikai stádium alapján két prognosztikus csoportba sorolták:

dr. Rosta András,
dr. Molnár Zsuzsanna,
dr. Schneider Tamás,
dr. Várady Erika,
dr. Deák Beáta:
Országos Onkológiai Intézet,
„A” Belgyógyászati Osztály;
dr. Ésik Olga:
Simmelweis Egyetem,
Sugárterápiás Tanszék,
Budapest.
Érkezett: 2001. március 1.
Elfogadva: 2001. június 20.

2. táblázat. Képpalkotó vizsgálatok Hodgkin-kórban

Feltétlenül szükséges vizsgálatok:
– kétirányú mellkasfelvétel,
– hasi ultrahangvizsgálat,
– mellkasi CT-vizsgálat,
– hasi CT-vizsgálat.
Kiegészítő vizsgálatok:
– MRI,
– PET,
– Ga-SPECT,
– limfangiográfia.

3. táblázat. Az Ann Arbor-i stádiumbeosztás a malignus lymphomák kiterjedésének meghatározásában [cost-woldi módosítás (9)]

I. Egy nyirokcsomó-régió, vagy egyetlen lymphoid szerv, vagy egyetlen extralymphaticus szerv érintett.
II. Két vagy több nyirokrégió érintett a rekesz azonos oldalán.
III. Érintett régiók a rekesz mindkét oldalán.
IV. Extralymphaticus szervek diffúz érintettsége \pm a nyirokcsomó beszűrtsége.
<i>Indexek:</i>
A: Általános tünet nincs.
B: Általános tünet van (láz, izzadás, 10%-ot meghaladó testsúlycsökkenés a diagnózis felállítását megelőző hat hónapon belül).
X: Nagy (bulky) tumor: egy nyirokcsomó vagy konglomerátum mérete >5 cm, mediastinalis manifesztáció esetén a posteroanterior mellkasfelvételen a mediastinum kiszélesedése a 3. bordaközben mérve >8 cm, vagy a mellkasi harántátmérő egyharmadát meghaladja.
E: Egy extralymphaticus szerv primeren érintett, vagy a betegség szomszédos nyirokcsomóból közvetlenül terjed az adott szervre.
S: Lépérintettség.

- I-II. stádium: korai Hodgkin-kór,
- III-IV. stádium: előrehaladott betegség.

Egyes szerzők a III/A stádiumot is a korai csoportba sorolják.

A terápiás eredmények elemzése alapján a korai stádiumú betegeket további prognosztikus csoportokba osztották (4. táblázat) (10–12).

A diagnózis felállításakor – az első kezelést megelőzően – szerepet játszó prognosztikus tényezőket a 4. táblázatban foglaltuk össze.

Előrehaladott stádiumú betegségben a prognózis megállapításánál az 5. táblázatban felsorolt tényezőket vesszük figyelembe (13).

Az elsődleges kezelést követő relapszus esetén számításba jövő releváns prognosztikus tényezők: az első relapszust megelőző komplett remisszió időtartama, a relapszus során észlelhető tumortömeg nagysága, B-tünetek jelenléte, illetve hiánya (lásd a 3. táblázatban).

4. táblázat. Prognosztikai tényezők korai Hodgkin-kórban

	Jó prognózisú csoport	Rossz prognózisú csoport
Életkor	<50 év	>50 év
I-II/A We	<50 mm/h	>50 mm/h
I-II/B We	<30 mm/h	>30 mm/h
Nagy (bulky) mediastinalis tumor	–	+

We: vörösvértest-süllyedés

5. táblázat. Prognosztikai tényezők előrehaladott Hodgkin-kórban

	Rossz prognózis
Szérumalbuminszint	<40 G/l
Szérumhemoglobin-szint	<104 G/l
Nem	férfi
Életkor	\geq 45 év
Fehérvérsejtszám	\geq 15,0 G/l
Abszolút lymphocytaszám	<0,8 G/l vagy <6%

Terápia

Elsődleges kezelési formák

Korai stádiumú Hodgkin-kór

Az utóbbi évtized törekvése az igen jó terápiás eredmények megtartása mellett a késői morbiditás-mortalitás csökkentése.

A gyermekkori Hodgkin-kór kezelésében évtizedek óta igen jó eredményeket értek el az úgynevezett kombinált modalitású terápia alkalmazásával, amelynek során a radioterápia dózisát és kiterjesztését jelentősen csökkenteni tudták, ezzel a késői szövődmények veszélye (második tumor) mérséklődött.

Jelen álláspont szerint kedvező prognózisú korai Hodgkin-kór esetén felnőttkorban is hasonló gyakorlat követhető: a standard terápia kettő-négy ciklus kombinált kemoterápia, majd érintett mezős besugárzás.

A rossz prognózisú korai Hodgkin-kór kezelése hasonló, de javasolt a kemoterápiás ciklusok számának emelése (négy-hat kezelési ciklus). Jelenleg is klinikai vizsgálatok tárgya az optimális kemoterápiás kombináció [ABVD, BEACOPP Stanford V (14), EBVD] és a radioterápia optimális dózisának és mezőkiterjesztésének meghatározása (érintett mezős sugárkezelés, 40, 30 vagy 20 Gy) (15–19).

Előrehaladott stádiumú Hodgkin-kór

A korai stádiumhoz viszonyítva a terápiás eredmények szerényebbek, az ötéves betegségmentes túlélés aránya 50–60%.

A MOPP-kezelés bevezetése (*DeVita* és munkatársai, 1964) óta a kutatások két fő irányban folytatódtak; a terápia hatékonyságának fokozását és/vagy a mellékhatások csökkentését tűzték ki célul. Ezt bizonyos gyógyszerek hozzáadásával, illetve kicserélésével igyekeztek elérni. Áttörő sikert a *Bonadonna* és munkatársai által kidolgozott ABVD-kombináció jelentette (20). Az eredeti cél új, nem kereszt-rezisztens kombináció létrehozása volt, amellyel jól kezelhetők a MOPP-ra nem reagáló betegek.

A kezdeti jó eredmények alapján a kombinációt elsődleges kezelésként is alkalmazni kezdték. A későbbiekben az eredmények további javítása érdekében a MOPP- és az ABVD-kezelést alternálva adták, illetve kidolgozták a két séma gyógyszerit együttesen tartalmazó MOPP-ABV hibridkombinációt. Nagy statisztikák szerint a MOPP-ABV (21), illetve az alternáló MOPP-, ABVD-kezelés nem hatékonyabb az önmagában adott ABVD-kombinációnál, amely mind a korai, mind a késői mellékhatások tekintetében is a legkedvezőbb tulajdonságúnak bizonyult és jelenleg etalonnak tekinthető (22).

Az előrehaladott, rossz prognózisú betegek terápiás eredményeinek javítása érdekében dolgozták ki a hét-nyolc gyógyszert tartalmazó, intenzifikált kombinációkat (Stanford V; emelt dózisú BEACOPP) (23–25).

A korai eredmények biztatóak, de még kevés adattal rendelkezünk a késői toxicitásokról. Ugyancsak vitatott, hogy elkülöníthető-e az előrehaladott betegeknek az a csoportja, ahol valóban előnyösebb a több kemoterápiás szert kombináló, illetve az emeldózis-intenzitású kezelés alkalmazása. A fenti kérdések megválaszolása további, randomizált klinikai vizsgálatoktól várható.

Másodlagos kezelési formák

Relabáló és terápiarezisztens Hodgkin-kór

A szövettani eredménytől, a betegség stádiumától és egyéb prognosztikus faktoroktól függetlenül a Hodgkin-kóros betegek mintegy 10–15%-a az elsődleges kezelés hatására nem kerül teljes remisszióba, vagy a remisszió csak igen rövid ideig tart. A teljes remisszióba került betegek mintegy harmadánál a betegség kiújul, ezért további kezelésük szükségessége.

Amennyiben a relapszus röviddel a kezelés befejezése után következik be, illetve az elsődleges kezelés alatt a betegség rosszabbodását észleljük, nem kell törekednünk szövettani megerősítésre, kivéve, ha téves szövettani diagnózis lehetősége merül fel, és más alapbetegséget tartunk valószínűnek.

A relapszus szövettani igazolására akkor kell törekednünk, ha az több mint egy évvel a kezelés befejezése után következik be. Relapszus esetén célszerű ugyanazokat a vizsgálatokat elvégezni, amelyeket a

betegség diagnosztizálásakor már megtettünk; a relapszuskor észlelt stádiumot RS-sel rövidítjük. A további teendőket az határozza meg, hogy a relapszus milyen kezelést követően alakult ki (26).

Kezelés radioterápia utáni relapszus esetén

A nemzetközi irodalmi adatok alapján radioterápia után a relapszus gyakorisága mintegy 19–35%-os arányú. A relapszusoknak mindössze 1–4%-a következik be a korábban besugárzott területen. Mintegy háromnegyede három éven belül jelentkezik (27). Eredményesen kezelhető bármely ismert, széles körben alkalmazott, standard dózisú, kombinált kemoterápiával.

Ilyen esetben a kemoterápia eredménye megegyezik a hasonló stádiumú, hasonló prognosztikus tényezőkkel rendelkező új betegek kezelésénél elért eredményekkel.

Kombinált kemoterápia, illetve kombinált modalitású primer kezelés utáni relapszus

Az előrehaladott stádiumú betegek mintegy 65–85%-a az elsődleges kezelés hatására teljes remisszióba kerül. E betegek mintegy 30–40%-ánál észlelhető a betegség kiújulása. Ez az esetek döntő többségében (90%) a korábban már érintett területeken alakul ki. Nagy statisztikák alapján a legfontosabb prognosztikus tényező az első remisszió időtartama (28). Amennyiben a kiújulásakor I/A stádiumot észlelünk, és korábban radioterápiára nem került sor, annak alkalmazása eredményes lehet (29, 30).

Nagyszámú beteg adatait feldolgozó statisztikák alapján *kedvezőbb prognózist* jelent a további terápia szempontjából,

- ha az első remisszió több mint 12 hónapig tartott,
- ha a relapszus észlelésekor kicsi a tumor tömege (I., II. stádium), és
- nincs B-tünet.

Kedvezőtlen prognózist jelent, ha az indukciós kezelés sikertelennek bizonyult (primer progresszív betegség), a betegség egy éven belül relabált (primer rezisztens betegség), a relapszuskor kiterjedt daganatot (III., IV. stádium, bulky daganat), B-tüneteket észlelünk.

Kedvező prognózis esetén a másodlagosan adott, standard dózisú kezelés eredményhez vezethet, bár hosszú követéses vizsgálatok alapján húsz év múlva csak a betegek mintegy 15–20%-a élt (27).

Megjegyzendő, hogy a halált gyakran nem a Hodgkin-kór, hanem különféle kísérőbetegség (cardiovascularis megbetegedés, szekunder tumor) okozta.

Kedvezőtlen prognózis esetén, ha a feltételek adottak, nagy dózisú kemoterápia és autológ perifériás őssejt-transzplantáció a választandó kezelés (31). Sikertelen indukciós kezelés, egy éven belüli – nem I/A stádiumú – relapszus esetében a nagy dózisú

kemoterápiát tekintjük standardnak, ha adottak a feltételei. A nagy dózisú kezelés eredményei akkor a legjobbak, hogyha a relapszus kemoszenzitív. Ebben az esetben a betegek mintegy 40–50%-a tartósan teljes remisszióba kerül.

Kedvezőtlenebb a helyzet nem tesztelt vagy kemorezisztens relapszus esetén, de nagy dózisú kemoterápia hatására még ekkor is tartós remisszióba kerülhet a betegek mintegy 10–15%-a (32–39).

Másodlagos kezelésként, illetve a kemoszenzitivitás megítélésére számos intermedier dózisú (nem myeloablátív) kombináció alkalmazható, hatékonyságuk között szignifikáns különbség nem igazolható (DHAP, dexamBEAM, miniBEAM, VIM stb.).

Amennyiben a beteg általános állapota, életkora miatt nem végezhető nagy dózisú, illetve nem myeloablátív intermedier dózisú kezelés, akkor standard dózisú, kevésbé toxikus kombinált kemoterápiaformák alkalmazhatók (COPP, EBV, CEP, Novantron-Vepesid), rossz prognózisú esetekben általában nem kuratív céllal.

Nem nagy számban ugyan, de Hodgkin-kórban is végeznek allogén csontvelő-transzplantációt, amikor a kezelés mellett a „graft versus lymphoma” effektus is hozzájárulhat a terápia hatékonyságához (40). Általában igen előrehaladott stádiumban, számos megelőző kezelést követően kerül sor allogén csontvelő-transzplantációra. Eredményei nem jobbak az autológ transzplantációénál. Bár relapszust kisebb számban észleltek, de igen magas a beavatkozás morbiditása, illetve mortalitása.

Amennyiben standard dózisú másodlagos kezelést követően észlelünk relapszust, a nagy dózisú kezelés még megkísérelhető (41).

Megbeszélés

Az eltelt száz évben bekövetkezett fejlődés révén a Hodgkin-kór az egyik legjobban kezelhető daganatos megbetegedéssé vált.

Korai stádiumban igen jók a kezelési eredmények. A további vizsgálatok célja a késői toxicitás oly mértékű csökkentése, hogy a tartósan túlélő Hodgkin-kóros betegek és a népesség átlagának mortalitási adatai megegyezzenek (csökkentett kemoterápiás ciklusszám, csökkentett radioterápiás dózis és mezőkiterjesztés).

Előrehaladott stádiumban a jelenleg is folyó vizsgálatok célja a prognosztikus csoportok megfelelő elkülönítése, új, hatékony kombinációk bevezetése a rossz prognózisú csoportokban.

Radioterápia utáni relapszusban változatlanul a standard dózisú kemoterápia a választandó kezelés. Autológ perifériás haemopoeticus őssejtátültetéssel támogatott nagy dózisú kemoterápia szükséges, ha a relapszus kombinált kemoterápia alkalmazását követően alakul ki, és a fent leírt kedvezőtlen prognosztikai jelek jellemzik.

Amennyiben a feltételek a második-harmadik relapszust követően adottak, célszerű a betegeket innovatív I.-II. fázisú vizsgálatokba bevonni. Ide sorolhatók ma az immunterápiás módszerek mono- és bispecifikus monoklonális antitestek, immuntoxinok formájában, valamint új kemoterápiás szerek (gemcycabin, vinorelbin stb.) vizsgálata (42–45).

Számos centrum és saját tapasztalataink alapján javasoljuk, hogy a közleményben szereplő kombinált kemoterápiás programokat, a radio-, illetve kombinált modalitású terápiát a Hodgkin-kór kezelésében gyakorlattal rendelkező hematológiai, onkológiai, illetve megfelelően felszerelt és a betegség radioterápiájában tapasztalattal rendelkező radioterápiás centrumok végezzék. Ezek a centrumok az elsődleges kezelésben szerzett gyakorlaton túl rendelkezzenek megfelelő tapasztalattal és infrastruktúrával a relapszusok időben történő felismerésére, az agresszív másodlagos kezelési formák alkalmazására és a gyakran súlyos mellékhatások kezelésére is.

IRODALOM

1. Gilbert R. La roentgentherapie de la granulomatosé maligne. *J Radiol Electrol* 1925;9:509-14.
2. Kaplan H. The radical radiotherapy of Hodgkin's disease. *Radiology* 1962;78:553-61.
3. DeVita VT, Serpick A, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;3:891-5.
4. DeVita VT, Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy: Long-term follow-up of MOPP treated patients at NCI. *Ann Intern Med* 1980;92:587-95.
5. Pusey N. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposure to x-rays: A preliminary report. *JAMA* 1902;38:166-9.
6. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, et al. The risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998;318:76-81.
7. Hancock SL, Hoppe RT. Long term complications of treatment and causes of mortality after HD. *Semin Radiol Oncol* 1996;6:225-42.
8. Küppers R, Rajewsky K. The origin of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Annu Rev Immunol* 1998;16:471-9.
9. Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of committee convened to

- discuss the evolution and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswold meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630.
10. 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 1974-1987. *Blood* 1989;73:47-56.
 11. Mauch P, Goodman R, Hellman S. The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. *Cancer* 1978;42:1039-45.
 12. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early stage Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1991;14:361-5.
 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;339:1506-14.
 14. Horning S, Hoppe R, Breslin S, et al. Very brief (8 week) chemotherapy and low dose (30 Gy) radiotherapy for limited stage Hodgkin's disease: preliminary results of the Stanford-Kaiser G4 study of Stanford V+RT (abstract). *Proc Am Soc Hematol Blood* 1999;94:387.
 15. Rüfner U, Sieber M, Pfistner B, et al. Involved field radiation is as effective as extended field radiation following chemotherapy for intermediate stage Hodgkin's disease expecting a reduction of long term side-effects: interim analysis of the HD8 trial (GHSG). *Ann Oncol* 1999;10(Suppl3):250.
 16. Santoro A, Bonfante V, Viviani S, et al. STNI vs. involved field irradiation after 4 cycles of ABVD in early stage Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:415. (abstr).
 17. Loeffler M, Diehl V, Pfreundschuh M, et al. Dose-response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997;15:2275-87.
 18. Loeffler M, Brostenau O, Hasenclever D, et al. Metaanalysis of chemotherapy versus combined modality therapy trials in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998;16:818-29.
 19. Carde P, Burgers J, Henry-Amar V, et al. Clinical stages I and II Hodgkin's disease: A specifically tailored therapy according to prognostic factors. *J Clin Oncol* 1998;6:239-52.
 20. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycine, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;36:252-9.
 21. Klimo P, Connors JM. MOPP/ABV hybrid program: Combination chemotherapy based on early introduction of seven effective drugs for advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985;3:1174.
 22. 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;327:1478-84.
 23. Horning SJ, Rosenberg SA, Hoppe RT. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease. An update. *Ann Oncol* 1996;7(suppl4):105-8.
 24. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, et al. BEACOPP: A new regimen for advanced HD. *Ann Oncol* 1998;5(Suppl):67-71.
 25. Tesch H, Diehl V, Lathan B, et al. Moderate dose escalation for advanced stage Hodgkin's disease using the bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone scheme and adjuvant radiotherapy: A study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Blood* 1998;92:4560-7.
 26. Canellos GP, Horwich A. Management of recurrent Hodgkin's disease. *Chapter* 1999;28:507-16.
 27. Yarnold JR, Jelliffe AM, Vaughan Hudson G. Patterns of relapse following radiotherapy for Hodgkin's disease. *Clin Radiol* 1982;33:137.
 28. Longo DL, Duffey PL, Young RC, et al. Conventional-dose salvage, combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: The low probability for cure. *J Clin Oncol* 1992;10:210-8.
 29. Wirth AJC, Corry J, Laidlaw C, Matthews J, Liew KH. Salvage radiotherapy for Hodgkin's disease following chemotherapy failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:599.
 30. Roach M, Kapp DS, Rosenberg SA, Hoppe RT. Radiotherapy with curative intent: an option in selected patients relapsing after chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1987;5:50.
 31. Schmitz N, Sextro M, Pfistner B, et al. High dose therapy followed by hematopoietic stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: final results of a randomised GHSG and EBMT trial (HD-R1) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:2.
 32. Lazarus MH, Rowlings PA, Zhang MJ, et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: A report from the autologous blood and marrow transplant registry. *J Clin Oncol* 1999;17:534-45.
 33. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol* 1997;15:528-34.
 34. Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD, et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with or without cisplatin and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. *Blood* 1995;86:451-6.
 35. Gianni AM, Bregni M, Siena S, et al. High-dose sequential chemoradiotherapy with peripheral blood progenitor cell support for relapsed or refractory Hodgkin's disease: A 6-year update. *Ann Oncol* 1993;4:889-91.
 36. Argiris A, Seropian S, Cooper DL. High-dose BEAM chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor-cell transplantation for unselected patients with primary refractory or relapsed Hodgkin's disease. *Annals of Oncology* 2000;11:665-72.
 37. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341:1051.
 38. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indexes. *Blood* 1997;89:801.
 39. Rapaport AP, Rowe JM, Kouides PA, et al. One hundred autotransplants for relapsed or refractory Hodgkin's disease and lymphoma: value of pretransplant disease status for predicting outcome. *J Clin Oncol* 1993;11:2351.
 40. Bierman PJ. Allogeneic bone marrow transplantation for lymphoma. *Haematological Oncology* 2000;14:1-13.
 41. Josting A, Reiser M, Rueffer U. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: is there a chance for cure? *J Clin Oncol* 2000;18:332.
 42. Hartmann F, Renner C, Jung W, et al. Anti CD 16/CD 30 bispecific antibodies as possible treatment for refractory Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1998;31:385.
 43. Barth S, Engbert A. Recombinant and humanised immunotoxins for the treatment of Hodgkin's disease: experimental data (abstract). *Ann Oncol* 1999;10(Suppl.3):154.
 44. Lucas JB, Horowitz SM, Horning SJ, et al. Gemcitabine is active in relapsed Hodgkin's disease (letter). *J Clin Oncol* 1999;17:2627.
 45. Rule S, Tighe M, Davies S, et al. Vinorelbine in the treatment of lymphoma. *Hematol Oncol* 1998;16:101.