

# HODGKINOV LYMFÓM

Veronika Ballová

Národný onkologický ústav, OKHT, Bratislava

V liečbe Hodgkinovho lymfómu nastal za posledné desaťročia významný pokrok. Je to ochorenie, ktoré patrí medzi nádorové ochorenia s najväčšou perspektívou na vyliečenie. S predĺžením prežívania a pri dostatočne dlhom sledovaní pacientov narastá význam neskorej toxicity. Moderné liečebné stratégie by mali maximalizovať šancu na vyliečenie a súčasne minimalizovať riziko vzniku neskorej toxicity. V prehľadom článku sú zhrnuté poznatky z patológie, klinická manifestácia ochorenia, stratifikácia pacientov, súčasné liečebné stratégie a toxicita liečby.

**Kľúčové slová:** Hodgkinov lymfóm, chemoterapia, rádioterapia, toxicita.

## HODGKIN'S LYMPHOMA

The treatment of Hodgkin's lymphoma has changed considerably in the last decades. This entity is now one of the most curable human malignancies. With improved survival and extended follow-up, relevance of treatment induced late effects became more evident. Therefore modern therapeutic strategies must maximize chance of cure and minimize the risk of therapy associated toxicity. Here we review the pathology of Hodgkin's lymphoma, clinical presentation, risk stratification, current treatment approaches and toxicity of the treatment

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

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (2): 89–92

Hodgkinov lymfóm (HL) je malígnym lymfómom. Rozlišujeme dva varianty – klasický variant (cHL), pre ktorý sú typické nádorové Hodgkinove a Sternbergove-Reedovej bunky a nodulárny HL s lymfocytovou predominciou (NLPHL), pre ktorý sú typické lymfocytické a histiocytárne (L&H) bunky. Spoločným znakom oboch je menšinový podiel nádorových buniek (< 5 %) na pozadí prevládajúcich nenádorových a reaktívnych buniek. Ako prvý popísal toto ochorenie Thomas Hodgkin v roku 1832 u pacientov so zväčšenými uzlinami a slezinou. O viac ako 150 rokov neskôr sa podarilo dokázať, že malígne bunky HL vznikajú vo väčšine prípadov malígnou transformáciou B buniek germinálnych centier (1). Prognóza pacientov s HL závisí od štádia ochorenia a od prítomnosti rizikových faktorov. V liečbe HL nastal veľký pokrok a zavedenie liečebnej stratégie adaptovanej podľa štádia a rizikových faktorov na báze polychemoterapie v kombinácii s rádioterapiou viedlo k významnému zlepšeniu prognózy pacientov s HL. Dôležitým cieľom v súčasnosti testovaných liečebných stratégií je znižovanie toxicity liečby.

## Epidemiológia

Incidenca HL je 2 – 3/100 000 obyvateľov. Pre vyspelé krajiny je typický bimodálny výskyt s maximálnym výskytom v tretej dekáde a s druhým vzostupom incidencie po 60. roku života.

## Klinické prejavy

Najčastejším príznakom Hodgkinovho lymfómu (HL) je zväčšenie lymfatických uzlín (LU). Približne 70 – 80 % pacientov má zväčšené krčné alebo supraklavikulárne LU. Takmer 2/3 pacientov s HL majú postihnuté vnútrohrudné LU, čo môže spôsobiť

### Tabuľka 1. Odporúčané vstupné vyšetrenia.

→ Histologický dôkaz ochorenia (morfológia + imunohistochemia) <sup>1</sup>
→ Anamnéza, fyzikálne vyšetrenie
→ RTG hrudníka (pomer priemeru TU masy/ maximálneho priemeru hrudníka)
→ CT hrudníka, brucha a malej panvy (veľkosť patologických LU a lézií) <sup>2</sup>
→ PET
→ Laboratórne vyšetrenia: FW, KO+ diferenciálny rozpočet, biochémia vrátane LDH.
→ Vyšetrenie kostnej drene (aspiračná punkcia + trepanobiopsia)
→ ORL vyšetrenie
→ EKG a echokardiografické vyšetrenie
→ Vylúčiť graviditu u žien vo fertilnom veku, odporučiť vhodnú antikoncepciu
→ Zväžiť zmrazenie spermií u mužov, najmä u pacientov s pokročilým štádiom ochorenia a s nepriaznivými faktormi.

<sup>1</sup> Potrebná je extirpácia dostatočne veľkej lymfatickej uzliny (LU), minimálne poškodenie materiálu pri výkone a správna fixácia. Nevhodné sú odber časti uzliny alebo punkcia uzliny.

<sup>2</sup> U všetkých pacientov by mali byť pri stanovení diagnózy vyšetrené všetky uvedené oblasti. Potrebný je údaj o rozmeroch zväčšených uzlín a patologických lézií.

pocit tlaku za hrudnou kosťou, dráždivý kašeľ, zadýchavanie sa, palpitácie a tiež bolesti hrudníkovej chrbtice. Postihnutie retroperitoneálnych uzlín býva často klinicky nemé. Infiltrácia kostnej drene sa vyskytuje v čase diagnózy u menej ako 10 % pacientov. U pacientov s NLPHL býva ochorenie v čase diagnózy zväčša ohraničené na krčnú, submandibulárnu, axilárnu alebo inguinálnu oblasť.

Okrem lokálnych príznakov môžu byť prítomné celkové príznaky – teploty, potenie a chudnutie, tzv. B-symptomatológia. Teploty nad 38 °C môžu byť sprevádzané zimnicou. Poteenie sa typicky vyskytuje v noci. Opakuje sa vysoké teploty a intenzívne potenie sú v niektorých prípadoch jedinými príznakmi ochorenia. U pacientov s pokročilým štádiom ochorenia je B-symptomatológia prítomná u 50 % pacientov. Menej častými systémovými sprievodnými príznakmi HL sú pruritus kože, únava a bolesť

v oblasti postihnutých LU po vypití alkoholu. Tento príznak sa vyskytuje veľmi zriedkavo, je však pre HL príznačný.

## Patológia

Existujú dva histologické varianty HL: **NLPHL**, pri ktorom sú nádorové L&H imunohistochemicky CD30–, CD15–, CD45+ a CD20+ a **cHL**, pri ktorom sú nádorové RS bunky imunohistochemicky CD30+, CD15+ (u 75 – 80 % pacientov), CD45–, a CD20–. Hodgkinove RS bunky sú zvyčajne obklopené rozetami malých reaktívnych T-lymfocytov. Samotné RS bunky neexprimujú znaky T-lymfocytov. V skupine cHL rozlišujeme histologické podtypy: cHL bohatý na lymfocyty (**LR-cHL**), ktorý je morfológicky podobný ako NLPHL, imunofenotypicky však exprimujú nádorové bunky CD30 a CD15, ďalej cHL so zmiešanou celularitou (**MC-cHL**), cHL s nodulárnou

Tabuľka 2. Prognostické faktory pre pacientov so včasnými štádiami I a II.

RF pre včasné štádium	GHSG		EORTC/GELA	
	A	Veľký tumor mediastína	A <sup>1</sup>	Veľký tumor mediastína
B	Extranodálne postihnutie	B <sup>1</sup>	Vek ≥ 50 rokov	
C	Zvýšená FW*	C <sup>1</sup>	Zvýšená FW*	
D	≥ 3 postihnuté lymfatické oblasti	D <sup>1</sup>	≥ 4 postihnuté lymfatické oblasti	

Veľký tumor mediastína ≥ 1/3 maximálneho priemeru hrudníka (RTG hrudníka, PA sn.)

Bulky masa/ ochorenie Akákoľvek tumorózna masa >10 cm (LU, konglomerát LU, tumor mediastína)

GHSG, German Hodgkin Study Group; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GELA, Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte  
 RF, riziková faktory  
 LU, lymfatická uzlina  
 \*FW, sedimentácia; ≥ 50 mm/h A (bez B príznakov) alebo ≥ 30 mm/h B (s B príznakmi)

Tabuľka 3. Prognostické faktory pre pacientov s pokročilým štádiom III a IV, IPS.

RF pre pokročilé štádium	Vek > 45 rokov	IPS 0 – 1 2 – 3 4 – 7
	Mužské pohlavie	
	Št. IV	
	Anémia (Hb < 10,5 g/dl)	
	Albumín < 40 mg/dl	
	Leukocytóza (> 15 000/mm <sup>3</sup> )	
	Lymfopénia (< 600/mm <sup>3</sup> alebo < 8% leukocytov)	

RF, rizikové faktory  
 IPS, medzinárodný prognostický index

Tabuľka 4. Terapeutické skupiny.

	GHSG	EORTC
NLPHL	• Št. I – II bez RF	• Št. I – II bez RF, supradiaphragmaticky
Včasné štádium priaznivé	• Št. I – II bez RF	• Št. I – II bez RF
Včasné štádium nepriaznivé (intermediárne št.)	• Št. I, IIA s RF • Št. IIB s RF C/D (zvýšená FW, ≥ 3 lymf. oblasti), RF A/B nie sú prítomné	• Št. I – II s RF A <sup>1</sup> – D <sup>1</sup>
Pokročilé štádium	• Št. IIB s RF A/B (veľký TU mediastína, E- postihnutie) • Št. III – IV	• Št. III – IV

GHSG, German Hodgkin Study Group; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GELA, Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte  
 NLPHL, nodulárny hodgkinov lymfóm s lymfocytárnou predominciou  
 RF, rizikový faktor  
 E, postihnutie, lokalizované postihnutie extralymfatického orgánu alebo tkaniva v blízkosti postihnutých lymfatických uzlín pri priamom prerastaní alebo izolované postihnutie 1 extranodálnej lokality

sklerózou (NS-cHL), ktorý je vo všetkých vekových skupinách najčastejší a typická je prítomnosť fibrosklerotických zväzkov v postihnutej lymfatickej uzline. Najmenej častým je podtyp s depléciou lymfocytov (LD-cHL) (2).

### Štádium a prognostické faktory

Liečba pacientov s HL závisí od štádia a prítomnosti rizikových faktorov. Okrem NLPHL histologický podtyp nie je rozhodujúci z hľadiska liečby. Štádium ochorenia sa stanovuje pomocou Cotswoldskej modifikácie Ann Arbor klasifikácie (3). Odporúčané vstupné vyšetrovania sú uvedené v tabuľke 1.

Hlavné rizikové faktory, ktoré sa používajú pri stratifikácii pacientov s včasným a pokročilým

štádiom ochorenia, sú uvedené v tabuľkách 2 a 3.

### Liečba

Na základe štádia ochorenia a prítomnosti rizikových faktorov rozdeľujeme pacientov s HL do terapeutických skupín (tabuľka 4).

### Včasné štádium s priaznivou prognózou

Do tejto skupiny zaraďujeme pacientov so štádiom I – II bez rizikových faktorov. Ide o pacientov s veľmi dobrou prognózou, s dlhodobým celkovým preživaním (OS) > 90 %. V minulosti bola štandardnou liečbou veľkopoľová rádioterapia, tzv. EF-RT

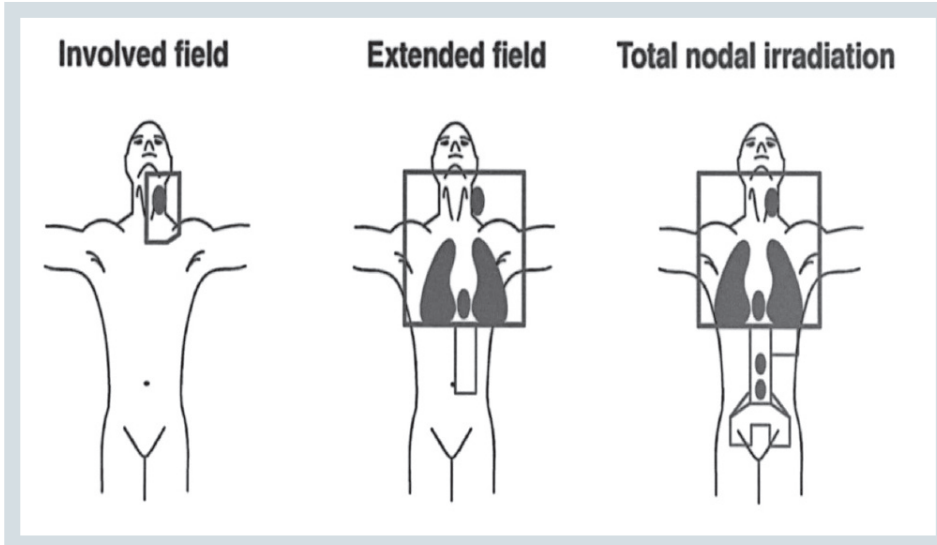
(extended field RT). Liečba EF-RT bola spojená s relatívne častým výskytom recidív ochorenia (25 – 30 %) a s významnou neskorou toxicitou (sekundárne malignity, kardiovaskulárna a pľúcna toxicita) (4). S cieľom znížiť incidenciu recidív a neskorej toxicity bola zavedená liečba založená na kombinácii krátkej chemoterapie (CHT) a IF-RT (involved field RT t. j. len na pôvodne postihnuté oblasti). Výsledky viacerých veľkých randomizovaných štúdií ukázali, že prežívanie pacientov bez relapsu (EFS) je signifikantne lepšie u pacientov liečených kombinovanou CHT + RT v porovnaní so sólo RT (SWOG 9133, EORTC/GELA H8F, GHSG HD7) (5 – 7) ako aj to, že ak sú pacienti liečení krátkou CHT (4 x ABVD), použitie IF-RT je rovnako efektívne ako EF-RT z hľadiska OS a EFS (Milánska štúdia 1990 – 97) (8). U pacientov s veľmi dobrou prognózou (OS 96 – 98 %) možno ťažko očakávať ďalšie zlepšovanie výsledkov liečby. Cieľom aktuálne prebiehajúcich štúdií je ďalšie znižovanie toxicity za podmienky zachovania doterajších výsledkov liečby. Tieto štúdie by mali priniesť odpovede na otázky: aká dávka IF-RT je potrebná? (GHSG HD10 30 Gy vs 20 Gy), je IF-RT potrebná u všetkých pacientov?, sú potrebné všetky lieky v režime ABVD? (GHSG HD 13).

Za štandardný liečebný postup u pacientov v včasnom štádiu s priaznivou prognózou v súčasnosti považujeme 2 – 4 x ABVD + RT-IF v dávke 30 Gy.

### Včasné štádium s nepriaznivou prognózou

Túto skupinu tvoria pacienti v štádiu I, II s rizikovými faktormi, ako je to uvedené v tabuľke 3 a 4. Podľa GHSG je prežívanie pacientov so štádiom IIB s veľkým tumorom mediastína (tabuľka 2, 4) a/alebo s prerastaním do okolitých tkanív podobné ako u pacientov s pokročilým ochorením, preto nemecká skupina priraduje túto nepriaznivú podskupinu z terapeutického hľadiska k skupine s pokročilým ochorením. Liečebnou modalitou voľby u pacientov s včasnými štádiami s nepriaznivou prognózou je kombinovaná CHT + RT. Aj v tejto skupine ukázali výsledky viacerých štúdií, že RT-IF je rovnako efektívna ako RT-EF (EORTC/GELA H8U, Milánska štúdia 1990 – 97, GHSG HD8,) (6, 8, 9). Väčšina pacientov, t. j. asi 80 % dosiahne po 4 – 6 cykloch ABVD + RT-IF dlhodobú remisiu ochorenia, avšak asi u 5 % pacientov nastane primárna progresia a u 15 % pacientov sa vyskytne v priebehu 5 rokov relaps ochorenia. Neuspokojivé liečebné výsledky viedli k snahe definovať u tejto skupiny efektívnejšiu CHT, potrebný počet cyklov CHT a potrebnú dávku RT. Výsledky štúdií GHSG HD11 a EORTC/GELA H9U ukázali, že režim BEACOPP- baseline (v neeskalovaných dávkach) nie je účinnejší ako ABVD (10, 11). Pri mediáne

Obrázok 1. Ožarovacie polia.



sledovania 4 roky u pacientov liečených v štúdiu H9U nebol tiež zistený rozdiel v prežívaní pacientov po 6 x ABVD vs 4 x ABVD. Pacienti vo včasnom štádiu s rizikovými faktormi predstavujú z hľadiska prognózy heterogénnu populáciu a teda liečiť celú túto skupinu rovnako intenzívne a rovnako dlho by nebolo optimálne. V súčasnosti sa testuje stratégia založená na adaptácii liečby podľa individuálneho rizika, t. j. zohľadňuje vstupné rizikové faktory ale najmä včasnú odpoveď na liečbu. Cieľom je nezvyšovať zbytočne intenzitu a toxicitu liečby u pacientov s dobrou prognózou a súčasne identifikovať včas pacientov s nepriaznivou prognózou. Zdá sa, že nepriaznivú skupinu pacientov možno identifikovať pomocou včasnej pozitronovej emisnej tomografie (PET), t. j. po 2 cykloch CHT a je veľmi pravdepodobné, že pri HL výsledok včasnej PET preváži prognostický význam iniciálne prítomných rizikových faktorov (12). Jednou z kľúčových otázok prebiehajúcich štúdií je posúdiť, či možno včasnou intenzifikáciou zlepšiť prežívanie nepriaznivej podskupiny identifikovanej na základe PET pozitivity po 2 cykloch CHT.

Za štandardný liečebný postup u pacientov vo včasnom štádiu s nepriaznivou prognózou v súčasnosti považujeme 4 – 6 x ABVD + RT-IF v dávke 30 – 36 Gy.

### Pokročilé štádiá

V minulosti sa väčšina pacientov s pokročilým ochorením nevylicila. Zásadnou zmenou bolo zavedenie kombinovanej CHT, a to MOPP v 60. rokoch a neskôr Bonadonnov režim ABVD v 70. rokoch, pri použití ktorého sa dosiahlo 5-ročné EFS a OS 63 % a 82 %. Skúšali sa hybridné režimy M(C)OPP/ABV ako aj sekvenčné podávanie M(C)OPP a ABVD. Hybridné a sekvenčné režimy boli rovnako účinné ako ABVD, boli však spojené s častejšou akútnou toxicitou a s vyššou incidenciou sekundárnych leukémií a MDS(13). Štandardom sa teda stal režim

ABVD. S cieľom dosiahnuť vyšší počet dlhodobých remisí a eliminovať výskyt primárnych progresíí a relapsov boli zavedené do liečby intenzifikované režimy, ako napr. americký Stanford V a nemecký BEACOPP eskalovaný. Výsledky unicentrickej štúdie fáza II ukázali, že 12-týždňový denzný režim Stanford V s následnou RT na pôvodnú bulky masu (> 5 cm) je veľmi účinný, s akceptovateľnou akútnou a minimálnou neskorou toxicitou (14). Talianska multicentrická randomizovaná štúdia, ktorá porovnávala účinnosť MEC, Stanford V a ABVD, pričom bola inak definovaná bulky masa a boli tiež odlišné kritériá pre konsolidačnú RT, ukázala inferioritu Stanford V protokolu voči režimu MEC a ABVD (15). V súčasnosti prebieha randomizovaná štúdia BNLI, v ktorej sa priamo porovnáva účinnosť Stanford V s ABVD. V 90. rokoch bol vytvorený a testovaný intenzifikovaný režim BEACOPP. Dlhodobé výsledky randomizovanej štúdie GHSG HD9 ukázali signifikantne lepšie 5-ročné FFTF a OS u pacientov liečených 8 x BEACOPP esk. (85 % a 90 %) v porovnaní s BEACOPP baseline (75 % a 84 %) a s COPP/ABVD (67 % a 79 %). Rádioterapia bola v tejto štúdiu aplikovaná na pôvodnú bulky masu ( $\geq 5$ cm) a na oblasť reziduálneho nálezu po CHT celkovo u 70 % pacientov. Problémom pri použití BEACOPP esk. je významná akútna ako aj neskorá toxicita (neplodnosť u väčšiny pacientov, sekundárne leukémie a MDS) (16). S cieľom znížiť toxicitu liečby bez negatívneho vplyvu na prežívanie sa v štúdiu HD15, ktorá bola nedávno uzavretá, testovalo, či skrátenie CHT (6 x BEACOPP esk) alebo skrátenie intervalov medzi cyklami (8 x BEACOPP baseline-14) je rovnako účinné a spojené s menšou toxicitou ako 8 x BEACOPP esk. Rádioterapia bola aplikovaná iba u pacientov s PET pozitívnym reziduálnym nálezom. Celkovo tak dostalo konsolidačnú RT len 12 % pacientov. Dlhodobejšie výsledky štúdie HD12 a HD15 by mohli okrem iného pomôcť definovať úlohu konsolidačnej RT u pacientov s pokročilým

ochorením. V súčasnosti prebieha viacero veľkých randomizovaných štúdií u pacientov s pokročilým HL, ktoré testujú stratégiu liečby adaptovanej podľa individuálneho rizika, založenú na adaptácii liečby podľa výsledku včasnej PET. Zatiaľ je viacero otázok nezodpovedaných, predovšetkým či a ako modifikovať liečbu u pacientov s PET-pozitívou po 2 cykloch CHT, potrebné je tiež doriešiť otázku štandardizácie a interpretácie výsledkov PET. V súčasnosti sa teda za štandardnú liečbu pacientov s pokročilým ochorením považuje 6 – 8 x ABVD alebo 6 – 8 x BEACOPP esk. +/- RT (na oblasť pôvodnej bulky masy).

### Primárna progresia a relaps ochorenia

Pacienti s relapsom HL po prvolíniovej liečbe majú asi 50 % šancu na vyliečenie. Spôsob liečby závisí od prvolíniovej liečby. U pacientov po iniciálnej sólo RT, je pri relapse liečbou voľby štandardná CHT s obsahom antracyklínu. V súčasnosti sa však už takíto pacienti prakticky nevyskytujú. Pre väčšinu pacientov s progresiou či relapsom ochorenia je liečbou voľby intenzifikovaná záchranná CHT s následnou vysokodávkovanou CHT s autológou transplantáciou periférnych kmeňových buniek (HDCT + ASCT). Dve prospektívne randomizované štúdie (BNLI a HD-R1 štúdia GHSG/EBMT) dokázali superioritu HDCT + ASCT v porovnaní s použitím konvenčnej CHT (mini-BEAM, Dexa-BEAM). Trojročné prežívanie bez udalosti bolo signifikantne lepšie u pacientov liečených HDCT+ASCT v porovnaní s konvenčnou CHT (53 % vs 10 % BNLI štúdia) ako aj 3-ročné prežívanie bez zlyhania (55 % vs 34 % HD-R1 štúdia GHSG a EBMT). Podskupinová analýza v rámci HD-R1 štúdie potvrdila efektivitu autológnej transplantácie pre pacientov so včasným relapsom (3-ročné FF2F 41 % vs 12 %) aj s neskorým relapsom (3-ročné FF2F 75 % vs 44 %) (17,18). Autológna transplantácia je liečbou voľby aj u pacientov s primárnou progresiou ochorenia, u ktorých je 4-ročné prežívanie pri použití konvenčnej CHT 0 – 4 %. Retrospektívne analýzy transplantovaných pacientov s HL ako aj prospektívna štúdia MSKCC v New Yorku potvrdili efektivitu HDCT + ASCT u pacientov s primárnou progresiou HL, pričom 5-ročné FFTF je 32 – 42 % a 5-ročné OS 36 – 48 % (19, 20). Chemosenzitivita ochorenia v čase relapsu/progresie je najdôležitejším prediktívnym faktorom z hľadiska prežitia po transplantácii. Pretrvávajúca metabolická aktivita ochorenia po záchrannnej CHT pred transplantáciou (PET pozitívita) je nepriaznivým prognostickým ukazovateľom (21). Ako záchranná CHT pred transplantáciou sa používajú viaceré režimy, napr. DHAP, ESHAP, ICE, mini-BEAM. Efektivita týchto režimov nebola priamo porovnávaná a na základe výsledkov štúdií fázy II a retrospektívnych analýz sa považujú za rovno-



cenné. Dôležité je cytoredukčnou CHT navodiť čo najlepšiu odpoveď a nazbierať potrebné množstvo periférnych kmeňových buniek.

Za štandardný liečebný postup u pacientov s primárnou progresiou a relapsom HL po prvoliniovej liečbe v súčasnosti považujeme HDCT + ASCT.

Prognóza pacientov s progresiou a relapsom HL po autológnej transplantácii je nepriaznivá. Do úvahy prichádza niekoľko liečebných možností. Jednou z nich je druhá autológa transplantácia, ak má pacient dostatočnú hemopoézu a chemo-senzitívne ochorenie. Ďalšou možnosťou je nemyeloablatívna alogénna transplantácia ak má pacient vhodného darcu krvotvorných buniek. Medzi ďalšie, paliatívne liečebné možnosti patrí CHT – kombinované režimy alebo monoterapia, podľa celkového stavu a stavu hemopoézy pacienta (gemcitabín, navelbin, vinblastin, steroidy, prokarbazín a iné) a paliatívna RT.

### HL s lymfocytovou predominciou

U väčšiny pacientov s NPLHL je ochorenie diagnostikované vo včasnom štádiu a liečbou voľby je IF RT (30 Gy). Pacienti s pokročilým ochorením (št. III, IV, prípadne II bulky) sú liečení rovnako ako pacienti s cHL, teda kombinovanou CHT +/- RT. U pacientov s NPLHL sa nezriedka vyskytujú neskoré relapsy. Pri relapse postupujeme rovnako ako pri cHL. Po iniciálnej sólo RT je liečbou voľby štandardná prvoliniová CHT, pri relapse po CHT sa odporúča HDCT + ASCT. V rámci klinických štúdií sa testovala pri relapse NPLHL efektívnosť rituximabu v monoterapii a výsledky sú zaujímavé.

### Toxicita liečby

Medzi klinicky najvýznamnejšie prejavy akútnej toxicity patria: mukozitída, cytopénie po CHT, infekcie, polyneuropatia, akútna pneumonitída a kardiotoxicita. Závažná hematologická toxicita sa vyskytuje najmä pri liečbe režimom BEACOPP esk, čo sa odrazilo vo vyššej incidencii závažných infekcií a ťažkej mukozitídy v porovnaní s režimom COPP/ABVD v štúdiu HD9. Pri BEACOPP esk sa štandardne používajú rastové faktory a antiinfekčná profylaxia. Bleomycín ako aj RT na oblasť mediastína môžu

byť príčinou akútnej pneumonitídy. Včasná liečba steroidmi môže zabrániť vzniku pľúcnej fibrózy.

Prejavom neskorej toxicity sú predovšetkým sekundárne malignity, kardiovaskulárne ochorenia, pľúcna dysfunkcia, sterilita, hypotyreóza a chronická únava. Sekundárne malignity a kardiovaskulárne ochorenia sú hlavné príčiny výrazného nárastu mortality u dlhodobo prežívajúcich pacientov s HL. Kumulatívne riziko vzniku sekundárnej malignity u pacientov prežívajúcich 25 rokov je 27 % (22). Možno očakávať, že optimalizáciu CHT a zmenšením ožarovacích polí dôjde k poklesu in-

cidencie sekundárnych malignít. U vyliečených pacientov je veľmi dôležitá informovanosť o možných rizikách, pravidelný kardiologický skrining, dodržiavanie zásad zdravej životosprávy a včasné zahájenie screeningu nádorových ochorení.



**MUDr. Veronika Ballova**

Národný onkologický ústav, OKHT  
Klenova 1, 833 10 Bratislava  
veronika.ballova@nou.sk

### Literatúra

1. Kupper R, Rajewsky K. The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 471–93.
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organisation Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues (Lyon: IARC Press, 2001).
3. 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: 1630–6.
4. Horwich A, Specht L, Ashley S. Survival analysis of patients with clinical stages I or II Hodgkin's disease who have relapsed after initial treatment with radiotherapy alone. *Eur J Cancer* 1997; 33: 848–53.
5. Press OW, LeBlanc M, Lichter et al. Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4238–44.
6. Fermé C, Eghbali H, Meerwald JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. EORTC–GELA H8 Trial. *N Engl J Med* 2007 Nov 8; 357(19): 1916–27.
7. Engert A, Franklin J, Eich HT. 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 Aug 10; 25(23): 3495–502. Epub 2007 Jul 2.
8. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2835–41.
9. 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: 3601–8.
10. Klimm B, Engert A, Brillant C, et al. Comparison of BEACOPP and ABVD chemotherapy in intermediate stage Hodgkin's lymphoma: results of the fourth interim analysis of the HD 11 trial of the GHSG. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6507a [Abstract].
11. 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: 6505a [Abstract].
12. 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 Aug 20; 25(24): 3746–52. Epub 2007 Jul 23.
13. 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: 607–14.
14. 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: 630–7.
15. Chisesi T, Federico M, Levis A, et al. ABVD versus Stanford V versus MEC in unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of a randomised trial. *Ann Oncol* 2002; 13: 102–6.
16. 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: 2386–95.
17. Moir D, Hancock B, McMillan A, 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: 1051–4.
18. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–71.
19. Josting A, Rueffer U, Franklin J, et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96: 1280–6.
20. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004; 124: 645–52.
21. Jabbour E, Hosing Ch, Ayers G et al. Pretransplant positive positron emission tomography/ gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007; 109: 2481–2489.
22. van Leeuwen FL, Klokman WJ, van't Veer MB et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000; 18: 487–97.