

Doença de Hodgkin

Hodgkin's Disease

Carlos Eugênio Santiago Escovar*

Resumo

O sucesso atingido no tratamento do Linfoma de Hodgkin nas últimas décadas nos trouxe um paradigma no qual muitos dos tratamentos atuais são baseados. A combinação de quimioterapia com radioterapia no tratamento da doença de Hodgkin obteve resultados que atualmente conferem uma possibilidade real de cura para 75 % dos pacientes com esta patologia independentemente do estágio. Atualmente a discussão foca-se em qual tratamento deve ser o adequado, com a tentativa de reduzir-se duração e agressividade do tratamento. Também enfocaremos o papel da quimioterapia de altas doses nos pacientes com Linfoma de Hodgkin. Por fim, nosso objetivo é realizar uma revisão da terapêutica atual e seus resultados

Palavras-chave

Linfoma de Hodgkin, Doença de Hodgkin, Linfoma.

Abstract

The success that has been achieved in treatment of Hodgkin's Lymphoma in the last few decades has provided a paradigm on which much of modern treatment is based. The combination of chemotherapy and radiotherapy in the treatment of Hodgkin's disease brought us results of up to 75% of cure rates in newly diagnosis patients. Today, we discuss the amount of treatment that is necessary to obtain cure, its intensity and duration. We also want to discuss the high dose chemotherapy in patients with Hodgkin's Lymphoma. So; our goal is review the modern therapeutics and its results.

Key words

Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's Disease, Lymphoma.

INTRODUÇÃO

O sucesso atingido nas últimas décadas com o tratamento combinado de quimioterapia e radioterapia para o Linfoma de Hodgkin foi tão afirmativo que muitos do tratamento modernos para diversas neoplasias baseam-se na sua estrutura. Os estudos iniciais do linfoma de Hodgkin são hoje considerados estudos fundamentais para avaliação e controle de efeitos tardios dos tratamentos oncológicos. Estes estudos foram os primeiros a utilizar métodos de randomização prospectiva, (isto há mais de 4 décadas) e tornaram-se referências através dos anos. Sabe-se hoje que o sucesso no tratamento da doença de Hodgkin está associado a diversos fatores, sendo os mais importantes a ausência de sintomas sistêmicos, o estágio da doença, presença de massas linfonodais grandes e a adequada escolha do tratamento para cada paciente. Outros fatores importantes são a idade (tratamento para pacientes jovens requer atenção especial) sexo, velocidade de eritrossedimentação, doença infra-diafragmática, hematócrito e o número total de sítios linfonodais envolvidos (1,2).

O tratamento baseado em quimioterapia, associada ou não, a radioterapia e até mesmo quimioterapia de altas doses com resgate de células progenitoras oferece ao paciente com doença de Hodgkin um arsenal grande e uma real chance de cura que poucas patologias onco-hematológicas podem oferecer. Dependendo do tempo da duração da remissão após tratamento de primeira linha, os pacientes podem ainda ser curados com a instituição de outro protocolo de tratamento. Outros pacientes podem ser curados com quimioterapia de altas doses (3). A mortalidade pela recidiva de doença de Hodgkin é a maior causa de mortalidade dos pacientes até 15 anos do fim do tratamento. Após este período, a morte por outras causas sobrepõe-se em muito a mortalidade pela doença de Hodgkin (4).

Esta revisão será feita não com a intenção de esgotar o assunto, mas sim oferecer aos médicos oncologistas e hematologistas, a visão atual do tratamento ideal da doença de Hodgkin baseada na opinião de experts e em revisão da literatura indexada disponível até o momento. Revisaremos a classificação, estadiamento e principalmente o tratamento do linfoma de Hodgkin, que nos dias de hoje é o tema que mais suscita discussões, com vários pontos de vista quanto a melhor duração do tratamento, a necessidade de associação de radioterapia e

* Hematologista do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre

quimioterapia e o real papel da quimioterapia de altas doses com resgate de células progenitoras no tratamento.

Iniciaremos realizando uma revisão sucinta da classificação histológica, após revisarmos o estadiamento e os fatores prognósticos para finalmente discutirmos as peculiaridades do tratamento.

PATOLOGIA

A classificação histológica do Linfoma de Hodgkin foi padronizada e atualmente todos os grupos de patologia utilizam a classificação Real/Organização Mundial da Saúde (OMS) para a classificação do Linfoma de Hodgkin (5,6). Os tipos histológicos ficaram assim definidos:

- 1) DOENÇA DE HODGKIN clássica:
 - Esclerose nodular
 - Celularidade mista
 - Depleção linfocitária
 - Predominância linfocitária
- 2) DOENÇA DE HODGKIN NODULAR c/ predominância Linfocitária

O linfoma nodular com predominância linfocítica é uma entidade clínico - patológica de células B distinta do linfoma de Hodgkin tradicional (7-9). O perfil imunofenotípico mostra expressão de CD15-, CD20+, CD30- e CD45+ enquanto a doença de Hodgkin tradicional apresenta CD20-, CD30+ e CD45-. Pacientes com Linfoma nodular com predominância linfocítica apresentariam doenças mais precoces e menos falhas de tratamento que o paciente com Hodgkin clássico. Esta entidade é mais freqüente em pacientes masculinos jovens com doença inguinal mas sem envolvimento mediastinal. O maior estudo foi realizado por Diehl, Sextro et al englobando 426 pacientes e foi incapaz de demonstrar diferenças na resposta clínica ou na sobrevida dos dois grupos (Nível de evidência III Grau de recomendação A).(10)

ESTADIAMENTO

O estadiamento correto da doença de Hodgkin apresenta um papel fundamental na decisão terapêutica. A definição do estágio é feita baseada na combinação de estadiamento clínico e patológico. Estadiamento clínico inclui história clínica, exame físico, provas hematológicas que necessariamente contenham hemossedimentação, prova de função hepática e renal, e exames de imagem. Atualmente é aceito como método padrão a tomografia do tórax e abdôminopélvica (11). A Tomografia Computadorizada com emissão de pósitrons (PET-CT) associada à tomografia, pode substituir quando necessário a linfografia e a cintilografia com gálio (12-14). O uso da PET-CT na avaliação da resposta ao tratamento para evitar acréscimo de terapias desnecessárias, ainda mantém-se sob investigação. Envolvimento da medula óssea ocorre em 5% dos pacientes e a biópsia de medula deverá ser realizada em pacientes com sintomas constitucionais ou com qualquer citopenia marcada. A laparotomia para estadiamento não encontra sustentação científica após o advento da tomografia e do PET CT. O sistema de estadiamento utilizado, ainda é o sistema adotado em 1971 na Conferência de Ann Arbor, com pequenas modificações, 18 anos após, no Meeting de Cotswolds (11).

GRUPOS DE ESTADIAMENTO

Os estágios I, II, III e IV do linfoma de Hodgkin do adulto podem ser sub-classificados em **A** ou **B**, de acordo com a presença ou ausência de sintomas constitucionais. A presença

de qualquer dos seguintes sintomas, coloca o paciente como portador do subgrupo **B**:

- perda de + de 10 % peso corporal sem explicação nos últimos 6 meses
- febre acima de 38 ° C sem outra causa
- sudorese noturna profusa.

Nota: os sintomas **B** mais significativos são febre e perda de peso. Sudorese noturna sozinha não confere pior prognóstico. Prurido como sintoma sistêmico mantém-se controverso e não é considerado como sintoma **B** pela classificação de Ann Arbor a não ser que seja recorrente, generalizado e sem outra explicação.

A designação **E** é utilizada quando a neoplasia surge em tecidos não linfáticos, mas que estão próximos as grandes cadeias linfáticas. Doença Estádio IV refere-se à doença que apresenta disseminação além do tecido linfático como por exemplo o fígado. Se comprometimento patológico de sítios extra-nodais é comprovado, o símbolo do sítio seguido de (+) é colocado no estadiamento.

SÍTIOS IDENTIFICADOS:

- N = linfonodos
- S = baço
- H = fígado
- P = pleura
- L = pulmão
- O = ossos
- M = medula óssea
- D = pele.

Estágios

Estágio I: envolvimento de um único sítio linfonodal ou extra nodal.(IE)

Estágio II: envolvimento de 2 ou mais linfonodais do mesmo lado do diafragma.

Estágio III: envolvimento de linfonodos nos dois lados do diafragma.

Estágio IV: envolvimento de múltiplos órgãos extra nodais com ou sem envolvimento linfonodal ou envolvimento de um órgão extra-nodal com envolvimento linfonodal a distância.

Massa mediastinal com mais de 10 cm, é considerada doença maciça ou BULKY, e deve receber atenção especial (15).

Muitos investigadores separam os pacientes com estágios I e II em prognóstico favorável ou desfavorável baseado em fatores prognósticos. Os pacientes no grupo favorável são tratados terapias de curta duração, enquanto os pacientes com prognóstico desfavorável são tratados com terapias combinadas. Os pacientes do grupo com prognóstico favorável e com doença inicial podem ser tratados somente com radioterapia (16-24). Os pacientes nestes subgrupos possuem uma chance de cura de 80 % somente com radioterapia (19-25). Os fatores prognósticos são assim designados:

- hemossedimentação < 50
- pacientes com menos de 50 anos
- histologia : esclerose nodular e predominância linfocitária
- ausência de sintomas B
- menos de 3 sítios envolvidos
- sem doença maciça (bulky).

O International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's lymphoma desenvolveu um escore prognóstico baseado em 7 fatores prognósticos adversos (26):

- albumina < 4 g/dl
- hemoglobina < 10,5 g/ dl
- sexo masculino

- 45 anos ou mais
- Estágio IV
- Leucócitos acima de 15.000
- contagem de linfócitos < 600 ou < que 8 % da contagem leucocitária total.

Mesmo os pacientes com risco alto, com mais de 4 fatores prognósticos adversos, possuem uma chance de cura de 42% a 51% em 5 anos com terapia de primeira linha (26). ⇒ **Nível de evidência III Grau de recomendação D.**

Este escore encontra-se baseado em estudos que randomizaram mais de 4000 pacientes com doença avançada e possui um peso estatístico significativo. Nestes estudos os pacientes foram tratados com protocolos como ABVD ou outros semelhantes (26, 27).

TRATAMENTO DA DOENÇA DE HODGKIN N OS ESTÁGIOS INICIAIS OU DOENÇA LIMITADA

As sociedades européia e americana de oncologia estimam que anualmente sejam diagnosticados 20.000 novos casos de Hodgkin. Destes, de 6000 a 7000 pacientes serão diagnosticados com doença limitada, ou seja, Estágios I e II sem sintomas B associados. A grande maioria destes pacientes obterá a cura após o tratamento, e o desafio colocado aos oncologistas, hematologistas e pesquisadores de hoje, é a otimização do tratamento para que este objetivo seja atingido com a menor toxicidade e maior eficiência possível. As abordagens terapêuticas hoje existentes nos permitem eliminar quase por completo a possibilidade de recidiva e mesmo assim minimizar a toxicidade a longo prazo. Para que este objetivo seja plenamente atingido devemos nos ater a alguns pontos cruciais que nos permitam uma boa elaboração terapêutica. Entre estes pontos, estão incluídos a definição de doença limitada, a escolha do regime terapêutico e a intensidade e abrangência da radioterapia.

Os pacientes considerados com doença limitada são aqueles portadores de estágios I e II, sem sintomas B e sem doença bulky. Pacientes com sintomas B foram excluídos deste grupo devido a recidivas em até 25% .

O tratamento destes pacientes é campo fértil para discussões sobre qual a melhor terapêutica, qual a melhor duração de tratamento e se a possibilidade de realizar-se radioterapia como tratamento único é pertinente e não acarretará piora nos índices de sobrevida. A radioterapia possui mais de 50 anos de utilização e experiência, comprovando sua eficiência em doença localizada. No entanto, a partir da década de noventa, vários estudos questionaram principalmente a toxicidade a longo prazo da radioterapia, que está associada a aumento de doenças cardiovasculares, pulmonares, em mamas e trato gastrointestinal (28-33). A partir daí, inúmeros estudos tentaram comprovar a eficiência da quimioterapia como complementação ou substituição da radioterapia. Três grupos destacaram-se nesta linha, o grupo de Milão, o Grupo Canadense e mais recentemente, e com maior peso, o grupo alemão. Todos os grupos associaram ABVD à radioterapia. O grupo de Milão, coordenado por Bonfante utilizou 4 ciclos de ABVD à radioterapia com campos envolvidos, em comparação com radioterapia de campos estendidos como tratamento único. Os resultados demonstraram igualdade na sobrevida livre de doença mas não conseguiram provar superioridade da radioterapia com campos envolvidos perante a radioterapia de campos estendidos (34). ⇒ **Nível de evidência I Grau de recomendação D.**

Os estudos do grupo Canadense, capitaneados por Connors e do Grupo alemão, coordenados por Tesch e Sieber foram publicados recentemente e foram fundamentais para a confirmação de que o uso de quimioterapia com 2 ciclos de ABVD associado à radioterapia possui resultados iguais à

radioterapia e ocasionam menos efeitos tóxicos tardios (35-36). ⇒ **Nível de evidência I Grau de recomendação A.**

Por último, o estudo do ECOG associado ao grupo do NCI Canadense cujos resultados serão publicados ainda este ano comprovou que 4 ciclos de ABVD sem radioterapia possuem o mesmo resultado, definindo assim a terapêutica menos extensa de doença localizada como padrão ouro (37). ⇒ **Nível de evidência I Grau de recomendação A.**

TRATAMENTO DA DOENÇA DE HODGKIN AVANÇADA

A doença de Hodgkin avançada durante longo tempo foi considerada incurável, sendo que somente na década de 70, com o advento da quimioterapia esta realidade foi alterada. O primeiro esquema utilizado foi o MOPP, que produziu taxas de resposta de até 80% e sobrevida longa de 50% (38)

O protocolo ABVD foi desenvolvido pelo grupo de Milão em 1973, e apresentava menos toxicidade a longo prazo, menos infertilidade, menos leucenogênese e menos menopausa prematura (27). O protocolo também foi amplamente utilizado na década de 80 associados ao MOPP, compondo o protocolo MOPP/ABV híbrido. Recentemente, em um estudo fundamental o CALGB comparou o ABVD com MOPP/ABVD e com MOPP (39). Os resultados foram muito claros e mostraram que tanto o ABVD quanto o MOPP/ABVD são superiores ao MOPP em termos de progressão livre de doença. ⇒ **Nível de evidência I Grau de recomendação A.**

A conclusão definitiva deste estudo é que o ABVD não é inferior aos outros protocolos e possui um perfil de toxicidade menor que os outros protocolos e deve ser considerado o tratamento padrão para a Doença de Hodgkin.

NOVOS REGIMES

Na última década, vários novos regimes foram propostos e testados para o tratamento de pacientes com doença avançada. Dois regimes surgiram como os mais promissores, tanto em eficácia como de perfil de toxicidade. No regime Stanford V, as drogas foram administradas semanalmente por 12 semanas, seguida de irradiação com 36 Gy aos locais de doença maciça (40). Na atualização mais recente dos dados com um acompanhamento de 6,9 anos, a taxa atual de sobrevida livre de doença é de 91%, e a sobrevida global é de 95 %. A fertilidade foi mantida.

O grupo alemão randomizou 1201 pacientes com doença avançada para utilização dos protocolos COPP/ABVD, BEACOPP e BEACOPP escalonado. As taxas de resposta mostram superioridade do esquema BEACOPP escalonado, atingindo 91 % de sobrevida livre de doença em 5 anos (41). ⇒ **Nível de evidência I Grau de recomendação A.**

RADIOTERAPIA EM DOENÇA AVANÇADA

Durante muitas décadas, convivemos com a dúvida sobre a validade da radioterapia como consolidação, ou mesmo como parte do tratamento em pacientes com Doença de Hodgkin avançada e, principalmente, aqueles pacientes portadores de doença bulky. Finalmente, na década de 90, uma meta-análise comandada por Loeffler (42) e outros estudos, estes, randomizados prospectivos, não mostraram benefício em sobrevida nos pacientes que realizaram radioterapia, mesmo com doença bulky. ⇒ **Nível de evidência I Grau de recomendação A.**

Mesmo que a radioterapia pareça oferecer um melhor controle local e diminuição da recidiva local em sítios com doença maciça, não houve qualquer benefício na sobrevida longa dos pacientes com doença avançada (43, 44).

QUIMIOTERAPIA DE ALTAS DOSES COM RESGATE DE CÉLULAS PERIFÉRICAS

A utilização de quimioterapia de altas doses em Linfoma de Hodgkin vem sendo estudada em doença avançada. Apesar dos inúmeros estudos, ainda existem muitos pontos controversos. Um estudo publicado em 2003 realizado por Federico, Bellei e Brice, randomizou 163 pacientes com doença avançada e sem resposta completa após 4 ciclos de ABVD, para realização de outros 4 ciclos de ABVD ou quimioterapia de altas doses. Os resultados foram muito semelhantes (45). ⇒ **Nível de evidência I Grau de recomendação A.**

Com o surgimento de protocolos mais intensivos como o STANFORD V e o BEACOPP, e a falha dos trabalhos em mostrar melhores respostas com a quimioterapia de altas doses ou até o amadurecimento dos estudos em andamento, não parece existir base teórica para a indicação desta terapia como terapia de primeira linha.

TRATAMENTO DE DOENÇA REFRATÁRIA OU RECIDIVADA

Para tratamento destes pacientes é muito importante separarmos os mesmos em 3 subgrupos. O primeiro subgrupo é dos pacientes refratários a tratamento, ou seja, aqueles onde a doença progride dentro de 3 meses após o fim do tratamento. Estes pacientes possuem um prognóstico muito ruim e devem ser incluídos em protocolos que envolvam o transplante de células periféricas, já que os resultados até o momento são bastante encorajadores, apesar da taxa considerável de complicações e mortes a longo prazo.

O segundo subgrupo é dos pacientes que recaíram dentro de 1 ano após o fim do primeiro tratamento. Estes pacientes podem ser colocados em protocolos mais intensivos como os anteriormente relacionados, ou colocados em protocolos que contenham transplante de células periféricas. A decisão encontra-se muitas vezes baseada na expertise do serviço e na decisão do próprio paciente.

Existe um terceiro subgrupo, que talvez seja o que mais suscite dúvidas em seu manejo. Este subgrupo é o dos pacientes que possuem recaídas após mais de 1 ano do fim do tratamento. Estes pacientes possuem indicação de re-tratamento com o mesmo protocolo utilizado inicialmente, ou com outro protocolo e associação de radioterapia, podendo atingir taxas de resposta de até 40%. Novamente, conforme a expertise do serviço, estes pacientes podem ser submetidos a protocolos que contenham o transplante como ferramenta.

COMPLICAÇÕES E ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

A maioria dos adultos com doença de Hodgkin, especialmente os com menos de 65 anos ao diagnóstico ficarão curados. A maioria dos pacientes curados apresentará pequenos efeitos tóxicos a longo prazo, entretanto alguns efeitos tardios pouco frequentes podem ocorrer e necessitarem de medidas preventivas. Assim, o paciente deve ser avaliado, sempre que necessário, por especialistas que podem incluir odontologista pelo risco de cáries, endocrinologista pelo risco de hipotireoidismo, especialista em reprodução devido ao risco de infertilidade, etc... Além destes profissionais, o paciente deve

manter controle regular com seu oncologista para acompanhamento de sua evolução, demandando consultas e realização de exames de reavaliação periódicos e sempre que necessários.

LINFOMA DE HODGKIN E AIDS

Como conclusão desta revisão, nos parece importante focar esta particularidade no tratamento dos pacientes com Hodgkin. As últimas estimativas mostram que a doença de Hodgkin apresentou um aumento de incidência nos pacientes com AIDS, de mais de 10 vezes as taxas esperadas.

Muitos pacientes possuem associação de Hodgkin com o vírus de Epstein Barr, apresentam histologia com celularidade mista ou depleção linfocitária e apresentam doença avançada com sintomas B. Apesar destes critérios de mau prognóstico, os pacientes também não possuem condições clínicas muitas vezes de realizarem o melhor tratamento. Atualmente a indicação é de realizar suporte com terapia antiretroviral e tratar estes paciente com protocolos como ABVD ou EBVP.

Mesmo com todos estes cuidados, os estudos mostram que as taxas de resposta e sobrevida nos pacientes com AIDS são muito menores que em pacientes não infectados, e apesar da melhora na terapia antiretroviral as taxas de cura ainda mantêm-se baixas.

CONCLUSÃO

Esperamos que esta revisão possa ajudar os colegas na tomada de decisão para o tratamento de seus pacientes com Doença de Hodgkin. Os resultados aqui apresentados nos encorajam e nos permitem dizer que possivelmente não tenha havido nas últimas décadas, progresso tão consistente na sobrevida dos pacientes e diminuição nos para-efeitos tardios do tratamento. Os próximos anos possivelmente trarão aos oncologistas a discussão do uso de tratamento mais intensivos, menos prolongados e a viabilidade de serem realizados de maneira que possam tornarem-se os novos esquemas de tratamento.

Por fim, nos parece claro que os pacientes deverão ser, já ao diagnóstico, avaliado quanto ao seu prognóstico, através dos fatores prognósticos para que seja, desde o início, planejada a intensidade de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Kennedy BJ, Loeb V Jr, Peterson V, et al.: Survival in Hodgkin's disease by stage and age. *Med Pediatr Oncol* 1992, 20 (2): 100-4.
2. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, et al.: The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1992, 28A (11): 1847-50.
3. Marshall NA, DeVita VT Jr: Hodgkin's disease and transplantation: a room with a (nontransplanter's) view. *Semin Oncol* 1999, 26 (1): 67-73.
4. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, et al.: Long-Term Survival in Hodgkin's disease *Cancer J Sci Am* 1995 1 (1): 33-42.
5. Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, et al.: Report of the Nomenclature Committee. *Cancer Res* 1966 26 (1): 1311.
6. Harris NL: Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Semin Hematol* 1999 36 (3): 220-32.

7. von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, et al.: Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol* 151 (4): 1123-30.
8. Bodis S, Kraus MD, Pinkus G, et al.: Clinical presentation and outcome in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997 15 (9): 3060-6.
9. Orlandi E, Lazzarino M, Brusamolino E, et al.: Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: long-term observation reveals a continuous pattern of recurrence. *Leuk Lymphoma* 1997 26 (3-4): 359-68.
10. Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al.: Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1999 17 (3): 776-83.
11. 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: Cotswold's meeting. *J Clin Oncol* 1989 7 (11): 1630-6.
12. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al.: Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001 86 (3): 266-73.
13. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, et al.: Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004 90 (3): 620-5.
14. Munker R, Glass J, Griffith LK, et al.: Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2004 15 (11): 1699-704.
15. Bradley AJ, Carrington BM, Lawrence JA, et al.: Assessment and significance of mediastinal bulk in Hodgkin's disease: comparison between computed tomography and chest radiography. *J Clin Oncol* 1999 17 (8): 2493-8.
16. Horning SJ: Early stage Hodgkin's disease: can we have our cake and eat it, too? *Ann Oncol* 1996 7 (2): 115-7.
17. Noordijk EM, Carde R, Mandard AM, et al.: Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early-stage Hodgkin's disease. EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Groupe Pierre-et-Marie-Curie. Ann Oncol* 1994 5 (Suppl 2): 107-12.
18. Abrahamsen AF, Hannisdal E, Nome O, et al.: Clinical stage I and II Hodgkin's disease: long-term results of therapy without laparotomy. Experience at one institution. *Ann Oncol* 1996 7 (2): 145-50.
19. Leibenhaut MH, Hoppe RT, Efron B, et al.: Prognostic indicators of laparotomy findings in clinical stage I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989 7 (1): 81-91.
20. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, et al.: The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1992 28A (11): 1847-50.
21. Mauch PM, Canellos GP, Shulman LN, et al.: Mantle irradiation alone for selected patients with laparotomy-staged IA to IIA Hodgkin's disease: preliminary results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1995 13 (4): 947-52.
22. Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Bergsagel DE, et al.: Radiation therapy in clinical stage I and II Hodgkin's disease. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group. *Eur J Cancer* 1992 28A (11): 1841-6.
23. Mauch PM, Connors JM, Pavlovsky S, et al.: Treatment of favorable prognosis, stage I-II Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JG, Diehl V, et al., eds.: *Hodgkin's disease*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. pp 435-458.
24. Hoppe RT, Cosset JM, Santoro A, et al.: Treatment of unfavorable prognosis, stage I-II Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JG, Diehl V, et al., eds.: *Hodgkin's disease*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. pp 459-481.
25. Salloum E, Brandt DS, Caride VJ, et al.: Gallium scans in the management of patients with Hodgkin's disease: a study of 101 patients. *J Clin Oncol* 1997 15 (2): 518-27.
26. 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 (21): 1506-14.
27. Bonnadonna G, Zucali R, Monfardini S, et al.: Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;36:252-259.
28. Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, et al.: Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease; A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3440-3446.
29. Connors JM: Hodgkin's lymphoma: the hazards of success. *J Clin Oncol* 2003, 21;3388-3390.
30. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, et al.: Long-term cause specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003, 21; 3431-3439.
31. Ng AK, Bernardo MV, Weller E, et al.: Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation with or without chemotherapy: Long term risks and risk factors. *Blood* 2002, 100; 1989-1996.
32. Ng AK, Bernardo MP, Weller, et al.: Long term survival and competing causes of death in patients with early stage Hodgkin's disease treated at age of 50 or younger. *Clin Oncol*, 2002, 20; 2101-2108.
33. Henry-Amar M: second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: A report from the International Database on Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1992, suppl 4, 3; 117-128.
34. Bonfante V, Viviani S, Devizzi L et al.: Ten years experience with ABVD plus radiotherapy: Subtotal nodal (STNI) vs involved (IFRT) in early-stage Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20; 281a (abstract).
35. Klasa RJ, Connors JM, Fairey R, et al.: Treatment of early stage Hodgkin's disease: Improved outcome with brief chemotherapy and radiotherapy without staging laparotomy. *Ann Oncol*, 1996, 7; 21 (suppl 3).
36. Tesch H, Sieber M, Ruffer JU, et al.: 2 cycles of ABVD plus radiotherapy is more effective than radiotherapy alone in early stage Hodgkin's disease-Interim analysis of the HD7 trial of the GHSG. *Blood* 1998, 91; 485a.

37. Meyer RM ,Gospodarowicz MK, Connors JM, et al: A randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma.J Clin Oncol.2005,23,in press
38. Devita VT, Serpick AA, Carbone PP: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann Inter Med 1970, 73:881-895.
39. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al : Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP,ABVD or MOPP alternating with ABVD.N Eng J Med,1992,327;1478-1484.
40. Horning SJ, Hoppe RT, Advani R et al: Efficacy and late effects of Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease. Mature results of a prospective clinical trial.J Clin Oncol, 2002, 20; 630-637.
41. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuc M et al: Standard and increased dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease.N Eng J Med 2003,348;2386-2395.
42. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, et al.Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease: International Database on Hodgkin's disease Overview Study Group.J Clin Oncol 1998, 16; 818-829.
43. Diehl V, Loeffler M, Pfreundschuch M, et al: Further chemotherapy versus low-dose involved field radiotherapy as consolidation of complete remission after six cycles of alternating chemotherapy in patients with advance Hodgkin's disease: German Hodgkin's Study Group. Ann Oncol 1995, 6; 901-910.
44. Ferme C, Sebban C, Hennequin C, et al: Comparison of chemotherapy to radiotherapy as consolidation of complete or good partial response after six cycles of chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease: Results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 trial. Blood 2000, 95; 2246-2252.
45. Federico M, 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.J Clin Oncol, 2003, 21; 2320-2325.