

ДЕМИНА Е. А., ЛЕОНТЬЕВА А. А., РЯБУХИНА Ю. Е., ТУМЯН Г. С., ТРОФИМОВА О. П., СОТНИКОВ В. М.,
ЛАРИОНОВА В. Б., ПАРАМОНОВА Е. В., МАНЗЮК Л. В., МУХОРТОВА О. В., АСЛАНИДИ И. П., ЗАЙЦЕВА А. Ю.,
РАДКЕВИЧ Л. А., РУДАС М. С., МАНУКОВА В. А., ОСМАНОВ Е. А.

Место лучевой терапии в современном лечении лимфомы Ходжкина

Цитирование: Демина Е. А., Леонтьева А. А., Рябухина Ю. Е., Тумян Г. С., Трофимова О. П., Сотников В. М. и соавт. Место лучевой терапии в современном лечении лимфомы Ходжкина // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск 2. С. – 39–43.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-39-43

Лимфома Ходжкина (ЛХ) стала одним из первых заболеваний, при котором была доказана возможность излечения: 10–20-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) 70–90%. Однако поздние осложнения лечения (вторые опухоли, инфаркты миокарда, инфекции) существенно снижают общую выживаемость. Молодой возраст больных и прогноз на столь же долгую жизнь, как и у сверстников, делают актуальным сохранение высокого качества дальнейшей жизни. Повышенный риск тяжелых осложнений дал импульс к поиску новых вариантов лечения ЛХ высокоэффективных и малотоксичных. Инструментом для достижения такой цели стала позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – больные с негативными результатами ПЭТ имеют лучший прогноз. В настоящее время изучается возможность адаптации терапии по результатам ПЭТ после проведения 2–3 циклов полихимиотерапии. Для оценки эффективности терапии ПЭТ выполнена 61 больному с распространенными стадиями ЛХ, которым проводилось лечение 6 циклами ЕАСОРР-14+лучевая терапия в ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» МЗ РФ. 4-летняя ВБП была лучше при негативной ПЭТ (52 больных), чем при позитивной (9 больных) и составила 93,8% против 44,4%, $p=0,002$. ПЭТ-2 выполнена у 36 больных, 4-летняя ВБП составила 100% при ПЭТ- и 81,8% при ПЭТ+, $p=0,032$. Консолидирующая лучевая терапия выполнена у 65 больных и у 18 больных не проводилась, рецидив констатирован у 1 больного в каждой группе и различия в ВБП выявлено не было: 4-летняя ВБП 93,3% против 88,9%, соответственно, $p=0,177$. Небольшая численность групп, позволяет сделать лишь предварительные выводы о прогностической значимости ПЭТ-2 и ПЭТ после этапа химиотерапии для коррекции программы лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

лимфома Ходжкина, лучевая терапия, ПЭТ

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Демина Елена Андреевна – ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» МЗ РФ, г. Москва, e-mail: drdemina@yandex.ru

Демина Елена Андреевна¹, Леонтьева А. А.¹, Рябухина Ю. Е.¹, Тумян Г. С.¹, Трофимова О. П.¹, Сотников В. М.², Ларионова В. Б.¹, Парамонова Е. В.¹, Манзюк Л. В.¹, Мухортова О. В.³, Асланиди И. П.³, Зайцева А. Ю.⁴, Радкевич Л. А.⁴, Рудас М. С.⁵, Манукова В. А.⁵, Османов Е. А.¹

1. ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» МЗ РФ, г. Москва;
2. ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, г. Москва;
3. ФГБУ НЦССХ им.А.Н.Бакулева МЗ РФ, г. Москва;
4. ФГБУ «Клиническая больница № 1 УД Президента РФ», г. Москва;
5. ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ», г. Москва.

История лечения лимфомы Ходжкина начинается в 1902 году, когда W. A. Pussey впервые успешно применил X-излучение [1]. В 1925 году R. Gilbert заложил основы радикальной лучевой терапии, предложив облучать не только пораженные лимфатические узлы, но и зоны сопредельных лимфатических коллекторов [2]. Спустя 25 лет, в 1950 году его ученица, V. Peters подтвердила правильность такого подхода, опубликовав результаты применения этой методики у 113 пациентов с локализованной I стадией ЛХ: 10-летняя выживаемость составила 79%, что дало возможность говорить о потенциальной курябельности этого заболевания [3]. Кардинальные изменения в ЛТ опухолей произошли после внедрения в клиническую практику новых терапевтических установок (линейных ускорителей). Это позволило выработать новые методики облучения глубоко расположенных областей и уменьшить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Впервые эти установки применил H. S. Kaplan [4]. Он внедрил в практику методику крупнопольного облучения и изготовление индивидуальных сфокусированных защитных блоков. Совместно с Saul Rosenberg H. Kaplan определил оптимальную суммарную очаговую дозу (СОД) лучевой терапии 40–44 Гр для ЛХ, а также сформулировал концепцию поэтапного облучения всехлимфатических коллекторов – радикальную лучевую терапию (РЛТ) [4]. Методика РЛТ позволила получать стабильные результаты лечения – 20-летняя общая выживаемость больных ЛХ с локальными стадиями (IA, IIA), получивших ЛТ в Stanford, составила 68%, безрецидивная – 75% [4,5]. Однако в группе больных с III стадией летальность по-прежнему оставалась такой же высокой, как и ранее, а при IV стадии применение РЛТ оказалось бесперспективным [5]. До середины 60-х годов XX века РЛТ оставалась единственным методом лечения ЛХ и до 80-х годов являлась стандартом терапии для больных с локализованными стадиями ЛХ. С середины 60-х годов в течение десятилетия были разработаны и внедрены в практику две самые известные схемы химиотерапии MOPP и ABVD, которые показали возможность излечения при любых стадиях ЛХ [7,8,9]. Успешное применение химиотерапии и сообщения о повышении частоты вторых опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с ЛТ у долгоживущих больных ЛХ привело к уменьшению использования ЛТ и попыткам комбинирования её с химиотерапией. В середине 70-х годов L. Prosnitz предложил начинать лечение генерализованных стадий ЛХ с химиотерапии и комбинировать её с ЛТ, что позволило значительно уменьшить поля облучения: от расширенного поля облучения (extended field) до размеров пораженного лимфомой поля (involved field), а так же снизить суммарную дозу облучения до 30–36Гр [10]. Осознание того, что повысить эффективность лечения может разумное применение более низких доз ЛТ и сокращение полей до облучения только вовлеченных лимфатических узлов (involved node) в сочетании с уменьшением объема химиотерапии привело к усовершенствованию программ комбинированной терапии [11]. Несколько крупных рандомизированных исследований выявили преимущество комбинированного химиолучевого лечения перед радикальной лучевой терапией [12,13]. С конца 80-х годов комбинированная химиолучевая терапия стала приоритетным методом лечения для абсолютного большинства больных ЛХ с любой стадией заболевания, показав потенциально более высокую эффективность сочетания химио и лучевой терапии и доказала возможность излечения для большинства больных ЛХ: 10–20 лет без рецидива проживают 70–90% из них [12–17]. Лимфома Ходж-

кина стала одним из первых заболеваний при котором была доказана возможность излечения абсолютного большинства больных, но она первой же выявила и новую проблему – проблему осложнений лечения. Молодой возраст основного контингента больных и полученная возможность прожить столь же долгую жизнь, как и у сверстников, заставили обратить внимание на качество жизни излеченных больных. ЛХ оказалась первым онкологическим заболеванием, при котором стала обсуждаться необходимость сохранения детородной функции и возможность беременности и родов. Длительные, 20–30-летние наблюдения за больными выявили такие грозные поздние осложнения лечения, как вторые опухоли, инфаркты миокарда, инфекции, приводящие к преждевременной гибели излеченных больных. Облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы у женщин в возрасте до 20 лет почти в 20 раз повышает частоту развития рака молочной железы по сравнению с популяционной [18]. По данным Бостонского онкологического института при длительном наблюдении (медиана 14,6 лет) относительный риск кардиальных осложнений оказался в 20 раз выше у больных, получивших комбинированное химио-лучевое лечение с антрациклин-содержащими схемами по сравнению с больными, получившими только аналогичную химиотерапию [19]. Все эти осложнения дали импульс к поиску новых вариантов лечения ЛХ высокоэффективных, но не повреждающих нормальные ткани.

К середине 2000 годов было показано, что 90–95% больных с ранними стадиями ЛХ и благоприятным прогнозом можно вылечить с использованием минимального объема терапии – два цикла ABVD с последующей лучевой терапией небольшим полем [20]. В большом Канадском исследовании с длительным сроком наблюдения (медиана 11,3 года) было проведено сравнение эффективности и токсичности одной полихимиотерапии по схеме ABVD (4–6 циклов) с комбинированной терапией ABVD + ЛТ на зоны исходного поражения. Контроль над болезнью оказался лучше в группе, получившей ЛТ: выживаемость без прогрессирования (ВБП) 92% против 87% в группе ABVD ($p=0,01$), но общая выживаемость (ОВ) была выше в группе больных, получивших только химиотерапию 94% против 87% ($p=0,04$) – за счет меньшего числа летальных исходов от второй опухоли и кардиальных осложнений, что обеспечило лучшее качество жизни больным, не получившим ЛТ [21]. Одинаково высокая ОВ в этих двух исследованиях и небольшое число рецидивов в группе больных, получивших только ABVD, по мнению авторов этого исследования, свидетельствует о том, что большая часть больных (около 80%) получили лучевую терапию напрасно, так как были вылечены одной только химиотерапией.

В последнее десятилетие начался следующий этап поиска оптимального лечения ЛХ столь же эффективного, но менее токсичного. Успешная реализация этого поиска во многом зависит от точности определения распространенности опухоли, поскольку ЛТ метод местного воздействия, а также возможности коррекции лечения по результатам ответа на первые циклы химиотерапии. Инструментом для достижения такой цели стала позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Британское рандомизированное исследование III фазы RAPID было призвано ответить на вопрос о возможности коррекции терапии ЛХ по данным ПЭТ [22]. В этом исследовании ПЭТ выполнялась после трех циклов ABVD у больных с IA/IIA стадиями ЛХ без массивного поражения средостения. Если результаты ПЭТ были позитивными, проводился 4-й цикл ABVD

и облучение исходных зон поражения. Больные с негативными результатами ПЭТ (420 пациентов) рандомизировались на 2 группы, одна из которых не получала больше лечения, а в другой группе проводилось облучение зон исходного поражения. После достижения медианы наблюдения в 60 месяцев в группе больных, рандомизированных на проведение ЛТ, прогрессирование было констатировано у 8 больных; умерли 8 больных, но 5 из этих 8 больных не получили ЛТ. В группе без ЛТ прогрессирование отмечено у 20 больных и 4 больных умерли. Трехлетняя ВБП составила соответственно 94,6% и 90,8% в группах с ЛТ и без неё. Тем не менее, авторы полагают, что результаты исследования RAPID свидетельствуют об одинаково хорошей эффективности лечения при отрицательных результатах ПЭТ после химиотерапии как при проведении консолидации лучевой терапией, так и без неё. Эти результаты дают возможность выработать более индивидуальный подход к лечению ранних стадий ЛХ. Для больных, у которых риск терапии второй линии может оказаться высоким или её проведение невозможной в силу возраста или сопутствующих заболеваний, контроль над ЛХ имеет первостепенное значение, и современная комбинированная терапия остается лучшим выбором. Для остальных больных, особенно молодых, токсичность ЛТ вызывает большое беспокойство, а три цикла ABVD при негативных данных ПЭТ дают хороший шанс на выздоровление без риска индуцированной ЛТ второй опухоли или сердечно-сосудистых заболеваний при условии осуществления регулярного наблюдения.

Одновременно другая исследовательская группа EORTC/LYSA в H10 протоколе также оценила эффективность ПЭТ-адаптированной терапии у больных с IA/IIA стадиями ЛХ [23]. Больные с благоприятным (протокол H10F) или неблагоприятным (протокол H10U) прогнозом были рандомизированы между стандартным лечением (ABVD + ЛТ на зоны исходного поражения) и лечением, основанным на результатах ПЭТ после двух циклов ABVD. Больные с ПЭТ негативными результатами после двух циклов ABVD (ПЭТ-2) получали дополнительно 2 (H10F) или четыре (H10U) цикла ABVD, а при ПЭТ-2 позитивных результатах терапия интенсифицировалась до BEACOPP-эск с последующим облучением зон исходного поражения. Промежуточный анализ результатов был проведен при достижении медианы наблюдения в 1,1 год и показал, что в протоколе H10F ВБП в течение года (1-ВБП) достигла 100% в группе, получившей химиотерапию по схеме ABVD + ЛТ на зоны исходного поражения. В группе, получившей только химиотерапию по схеме ABVD, 1-ВБП оказалась значительно хуже и составила лишь 94,9% ($p=0,017$). Анализ, проведенный в исследовании H10U показал аналогичные результаты: 1-ВБП составила 97,3% против 94,7% в группах, получавших и не получавших ЛТ соответственно, $p=0,026$. На основании этого статистического анализа авторы пришли к выводу о недостаточности одной только химиотерапии такого объема для лечения больных с ранними стадиями ЛХ, и исследование было остановлено.

Однако можно утверждать, что оба исследования и H10 (EORTC/LYSA) и RAPID показали аналогичные результаты: лучевая терапия после химиотерапии улучшает результаты ВБП по сравнению с одной только химиотерапией, но за счет облучения всех больных с негативными результатами ПЭТ, при этом большинство из них уже вылечены. Очевидно, для полной оценки этой стратегии потребуются длительное наблюдение и изучение причин смерти, но, как указал Мейер и его коллеги, это станет обязательным требованием в будущих исследованиях по лечению локализованных стадий ЛХ [21].

Таким образом, комбинированное химиолучевое лечение, включающее небольшое число циклов химиотерапии (преимущественно ABVD) с последующим облучением остаточных исходно пораженных лимфатических узлов минимальным полем сегодня остается стандартом лечения больных с ранними стадиями ЛХ.

Создание и распространение программ комбинированного лечения для распространенных стадий ЛХ за последние десятилетия преобразовало мнение об инкурабельности этой группы больных в осознание возможности излечения большинства [24,25]. Использование схемы ABVD с последующим локальным облучением резидуальной опухоли стало стандартом терапии первой линии [26]. Однако, роль лучевой терапии при современном лечении распространенных стадий ЛХ остается дискуссионной и зависит от эффективности предшествующей химиотерапии, что показало рандомизированное исследование EORTC – лучевая консолидация не улучшила результаты лечения больных в полной ремиссии ЛХ, получивших 6 или 8 циклов ABVD, но потенциально улучшила эффективность лечения у больных с частичной ремиссией [27,28].

В таком случае, какие критерии могут определить группу больных, которым необходима лучевая консолидация? Несколько исследований показали, что при положительных данных ПЭТ после химиотерапии рецидивы наступают у 45–75% больных, если дополнительно не проводилась лучевая терапия [29–31]. Однако частота рецидивов снижается до 10–20%, если лучевая консолидация была выполнена [32,33]. На основании этих данных GHSG провела рандомизированное исследование HD15, в котором после 6 или 8 циклов BEACOPP-эск и 8 циклов BEACOPP-14 консолидирующая лучевая терапия проводилась только больным с частичной ремиссией (ЧР) и позитивными результатами ПЭТ. При сравнении 5-летней ВБП двух групп больных, не получавших лучевой консолидации (группа с полной ремиссией и группа с ЧР и негативными результатами ПЭТ), различия в ВБП выявлено не было – по 92,6% в каждой группе. Выживаемость без прогрессирования в группе больных, которым проводилась лучевая консолидация после ПЭТ-позитивной ЧР – всего 11% пациентов – оказалась статистически значимо ниже: 86,2%, $p=0,022$ [34]. Единственным недостатком этого, наиболее крупного исследования является короткий срок наблюдения. Большим числом исследований показано, что негативные результаты ПЭТ после окончания лечения являются наиболее весомым благоприятным прогностическим фактором, однако M. Magagnoli с соавторами показали, что даже при негативных результатах ПЭТ размеры остаточной опухоли более 4 см снижают 4-летнюю ВБП с 82% до 52% [35].

Данные Gallamini A. о высоком прогностическом значении ПЭТ после 2-го цикла полихимиотерапии (ПЭТ-2) у больных с распространенными стадиями ЛХ инициировали целую серию исследований по коррекции лечения в соответствии с результатами ПЭТ-2 [36]. Результаты большинства этих исследований еще не опубликованы, поэтому выявить группу больных, у которых отказ от лучевой консолидации не повлияет на эффективность лечения, пока не представляется возможным, так как, кроме непосредственных результатов необходимы и более длительные сроки наблюдения.

В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ лечение по программе 6 циклов интенсифицированной химиотерапии по схеме EACOPP-14 (этопозид, адрибластин, циклофосфан, винкристин, прокарбазин, преднизолон) ±ЛТ на зоны остаточной опухоли (30–36Гр) – протокол ЛХМосква1–3 – с декабря

2009 г. по декабрь 2013г проведено 91 больному с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина (ІІХ, ІІЕ – VI). Закончили программу лечения и оценены, как достигшие полной или «неуверенной» полной ремиссии 83 больных, все прослежены не менее 3 месяцев после констатации ремиссии. Больные, у которых во время лечения или в первые 3 месяца после его окончания, отмечалось увеличение исходных очагов поражения или появление новых, рассматривались, как больные с прогрессированием, даже в случае негативных результатов ПЭТ после окончания лечения. Медиана наблюдения составила 38 месяцев (от 3 до 63). Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с [18]-фтор-2-дезоксид-глюкозой (FDG) на различных этапах лечения была выполнена 61 больному ПЭТ-исследования выполнялись в различных ПЭТ-центрах разных городов России на различных ПЭТ-сканерах и больными в РОНЦ предоставлялись только заключения специалистов по ПЭТ-диагностике. Поэтому был проведен только клинический анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения в соответствии с представленными ПЭТ-заключениями без ревизии данных ПЭТ специалистом по лучевой диагностике РОНЦ. Негативными результатами ПЭТ считались заключения, в которых специалистом по ПЭТ-диагностике однозначно делался вывод об отсутствии метаболической активности во всех зонах исходного поражения, выявленного по результатам ПЭТ и/или КТ до начала лечения. Заключения, в которых отмечалось только снижение интенсивности накопления FDG или её уровень оставался высоким считались ПЭТ позитивными. Негативные результаты ПЭТ констатированы у 52 больных, а у 9 больных результаты были расценены, как позитивные. Четырехлетняя выживаемость до прогрессирования при отрицательных данных ПЭТ составила 93,8%, а в случаях высокой или остаточной метаболической активности опухоли – 44,4%, $p=0,002$. ПЭТ-2 была выполнена у 36 больных и оказалась негативной у 25(69,4%), позитивной – у 11(30,6%) больных. Четырехлетняя ВБП в группе с негативными результатами промежуточной ПЭТ составила 100%, а в группе больных с накоплением FDG оказалась хуже – 81,8%, $p=0,032$.

Так как в литературе обсуждается вопрос о влиянии размеров остаточной опухоли на длительность ремиссии, был проведен анализ ВБП у 52 больных с негативными результатами ПЭТ. После окончания лечения размеры остаточной опухоли превышали 4,5 см у 14 больных и были меньших размеров у 38 больных. В группе больных с негативными результатами ПЭТ и размерами остаточной опухоли менее 4,5см рецидивы не констатированы и ВБП составила 100%. В группе больных с негативными результатами ПЭТ и размерами остаточной опухоли более 4,5см у 1 больного выявлено прогрессирование ЛХ и у 2 больных – рецидив, 3-летняя ВБП оказалась статистически значимо хуже и составила 87,5%, а 4-летняя – 42,9%, $p=0,013$. Консолидирующая лучевая терапия выполнена у 65 больных и у 18 больных лучевая терапия не проводилась, рецидив констатирован у 1 больного в каждой группе и различия в ВБП выявлено не было: 4-летняя ВБП составила 93,3% в группе больных без ЛТ и 88,9% в группе, получившей ЛТ, $p=0,177$. Небольшая численность групп, позволяет сделать лишь предварительные выводы о прогностической значимости промежуточной ПЭТ у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, получивших интенсивную химиотерапию первой линии по схеме EACOPP-14. Однако соответствие результатов данным GHSG полученным при интенсивном лечении большой группы больных ЛХ, подтверждает преимущество ранней интенсификации терапии для больных с распространенными стадиями ЛХ. Результаты проведенного исследования подтвердили правомерность обсуждения вопроса об отказе от лучевой терапии у больных с распространенными стадиями ЛХ при проведении интенсифицированной химиотерапии EACOPP-14, возможно, в первую очередь в группе больных с негативными результатами ПЭТ и при небольших размерах остаточной опухоли. Такая тактика позволит избежать целого ряда поздних осложнений лечения. Однако у больных с негативными результатами ПЭТ и значительными размерами остаточной опухоли отказ от консолидирующей лучевой терапии преждевременен. Необходимо более длительное наблюдение в большой группе больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pussey W. A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays: preliminary report. JAMA. 1902; 98: 166–169.
2. Gilbert R. La roengentherapie de la granulematise maligne. J. Radiol. Electrol. 1925; 9: 509–514.
3. Peters M. A study in survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. Am J Roentgenol. 1950;63:299–311.
4. Kaplan H. The radical radiotherapy of Hodgkin's disease. Radiology. 1962;78:553–61.
5. Hoppe R. T., Hanlon A., Hanks G. et al. Progress in treatment of Hodgkin's disease in the United States, 1973 versus 1983: the patterns of care study. Cancer 1994; 74: 3198–203.
6. Hoppe R. T. Radiation therapy in the management of Hodgkin's disease. Semin. Oncol. 1990; 17(6): 704–15.
7. DeVita Jr V. T., Carbone P. P. Treatment of Hodgkin's disease. Med Ann Dist Columbia. 1967; 36(4): 232–4.
8. DeVita V. T., Serpick A. A., et al. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann Intern Med. 1970; 73(6): 881–95.
9. Bonadonna G., Valagussa P., Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. Ann Intern Med. 1986; 104: 739–46.
10. Prosnitz L. R., Farber L. R., Fisher J. J. et al. Long term remissions with combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease. Cancer 1976; 37: 2826–33.
11. Girinsky T., van der Maazen R., et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. Radiother Oncol. 2006;79:270–7.
12. Ferme C., Eghbali H., Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early stage Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2007;357: 1916–27.

13. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. 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;25:3495–502.
14. Borchmann P, Dieh V, Goergen H, et al. Combined modality treatment with intensified chemotherapy and dose-reduced involved field radiotherapy in patients with early unfavourable Hodgkin lymphoma (HL): final analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD11 trial [abstract]. *Blood*. 2009;114:299–300.
15. Thomas J, Ferme C, Noordijk E, et al. Results of the EORTCGELA 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 [abstract]. *Haematologica*. 2007; 92: 27.
16. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited- stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 4634–42.
17. Diehl V, H. H, Mueller RP, Eich HT, Mueller-Hermelink H, Cerny T, et al. Eight Cycles of BEACOPP Escalated Compared with 4 Cycles of BEACOPP Escalated Followed by 4 Cycles of BEACOPP Baseline with Or without Radiotherapy in Patients in Advanced Stage Hodgkin Lymphoma (HL): Final Analysis of the Randomised HD12 Trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008; Abstract 1558.
18. Hodgson DC, Gilbert ES, Doros GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:1489–97.
19. Myrehaug S, Pintilie M, Yun L, et al. A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. *Blood* 2010; 116 (13): 2237–2240.
20. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640–652.
21. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 399–408.
22. Radford J, Barrington S, Counsell N, et al. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a 'negative' PET scan after 3 cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012; 120: 547.
23. Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1188–1194.
24. Andrieu JM, Yilmaz U, Colonna P. MOPP versus ABVD and low-dose versus high-dose irradiation in Hodgkin's disease at intermediate and advanced stages: analysis of a meta-analysis by clinicians. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 730–4.
25. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, Sextro M, Assouline D, Bartolucci AA, 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;16:818–29.
26. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 6): vi55–8.
27. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert ML, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2003; 348:2396–406.
28. Ferme C et al. Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 2006; 107: 4636–42.
29. de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2001; 12: 29–37.
30. Spaepen K, Stroobants S, Dont P, et al. Can positron emission tomography with [(18F)]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol*. 2001;115:272–278.
31. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al. Thoracic positron emission tomography using 18Ffluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin's disease. *Blood*. 2001; 98: 2930–2934.
32. 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.
33. Markova J, Kahraman D, Kobe, et al. Role of [18F]-fluoro-2-deoxy- D -glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone. *Leukemia & Lymphoma*, January 2012; 53(1): 64–70.
34. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, 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): 1791–9.
35. Magagnoli M., Marzo K, Balzarotti M1 et al, Dimension of Residual CT Scan Mass in Hodgkin's Lymphoma (HL) Is a Negative Prognostic Faktor in Patients with PET Negative After Chemo+/-Radiotherapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011 118: Abstract 93.
36. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positronemission 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.