

*Piotr Smolewski

Chłoniak Hodgkin'a**

Hodgkin's lymphoma

Zakład Hematologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Piotr Smolewski

Streszczenie

Chłoniak Hodgkin'a (*Hodgkin's lymphoma* – HL) jest nowotworem układu chłonnego, wywodzącym się z komórek linii B. Około 95% przypadków stanowi tak zwana klasyczna postać HL (*classical HL* – cHL), w pozostałych 5% – podtyp guzkowy z dominacją limfocytów LP (*nodular lymphocyte predominant HL* – nLP HL).

Komórki nowotworowe w HL (*Hodkin'a/Reed-Sternberga* – H/RS) cechuje szereg zaburzeń molekularnych, dzięki którym unikają one apoptozy, ulegając jednocześnie klonalnej proliferacji. Komórki H/RS w cHL charakteryzują się ekspresją antygenów CD30 i CD15, przy braku ekspresji CD45 i EMA (*epithelial membrane antigen*). Ponadto, wykazują one nadekspresję białek takich jak Bcl-2, p53, p21 czy PCNA, co ma związek z gorszym rokowaniem w tej chorobie. Z kolei komórki H/RS w nLP HL, w przeciwieństwie do cHL, różnią się obecnością markerów B-komórkowych (CD20+), somatycznych mutacji w obrębie łańcuchów ciężkich immunoglobulin oraz ekspresją białka Bcl-6.

W HL, dzięki współczesnym metodom leczenia, trwałą remisję uzyskuje się u 80-90% chorych. Obecnie standardem leczenia pierwszoliniowego HL jest polichemioterapia; powszechnie przyjmowanym schematem z wyboru jest ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winkrystyna, dakarbazyna), program cechujący się wysoką skutecznością przy stosunkowo niskiej toksyczności. W większości przypadków polichemioterapia skojarzona jest z konsolidującą radioterapią ograniczoną do pól zajętych w chwili rozpoznania choroby (*involved field radiotherapy* – IF-RT). Aktualnie głównym celem badań klinicznych jest optymalizacja leczenia w celu ograniczenia nieodwracalnych wczesnych i późnych objawów toksycznych leczenia, w tym niepłodności, kardiotoxyczność zaburzeń czynności płuc czy rozwoju wtórnych nowotworów. U chorych pierwotnie opornych lub z nawrotem HL leczeniem z wyboru jest wysokodawkowana chemioterapia z następowym autoprzeszczepieniem komórek macierzystych (*autologous stem cells transplantation* – autoSCT). Leczenie chorych z nawrotem po autoSCT stanowi wciąż wyzwanie dla hematologów i onkologów. W pracy przedstawiono szczegółowo współczesne poglądy na patogenezę oraz postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w HL.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkin'a, patogenezę, chemioterapia, radioterapia

Summary

Hodgkin's lymphoma (HL) is a chemosensitive B-cell malignant proliferation, with durable remission rates 80-90% among all treated patients. Approximately 95% of cases represent so called classical HL (cHL), whereas in the remain 5% of cases – nodular lymphocyte predominant HL (nLP HL).

Neoplastic cells in HL (Hodgkin/Reed-Sternberg cells – H/RS) are characterized by several molecular defects, leading to escape from apoptosis, with simultaneous clonal proliferation. H/RS cells in cHL show expression of CD30 and CD15 antigens, with lack of CD45 and EMA (epithelial membrane antigen). Moreover, they show overexpression of Bcl-2, p53, p21 or PCNA proteins, what is associated with worse prognosis in this disease. In contrast, H/RS cells in nLP HL have different immunophenotype. They show expression of B-cell markers (CD20+), somatic mutations of immunoglobulin heavy chains and expression of Bcl-6 protein.

Actually, polychemotherapy with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD regimen) provides the best balance of effectiveness and minimization of toxicity the front-line treatment. In majority of patients chemotherapy is followed by involved-field radiotherapy for early stages and long-term chemotherapy (combined modality treatment). The major goal of current clinical research in HL is optimizing treatment to limit irreversible acute and late toxicity such as infertility, cardiac disease, pulmonary dysfunction, and a risk of second neoplasms. In primary resistant or recurrent patients, the high dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (autoSCT) are actually standard of care. Treatment beyond autoSCT still remains challenge for oncohematologists. The paper reviews an actual view on the pathogenesis and standards of first-line treatment in classic HL have been described.

Key words: Hodgkin's lymphoma, pathogenesis, chemotherapy, radiotherapy

**Praca częściowo zrealizowana i sponsorowana w ramach prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, nr 503/8-093-01/503-01.

EPIDEMIOLOGIA I PATOGENEZA CHL

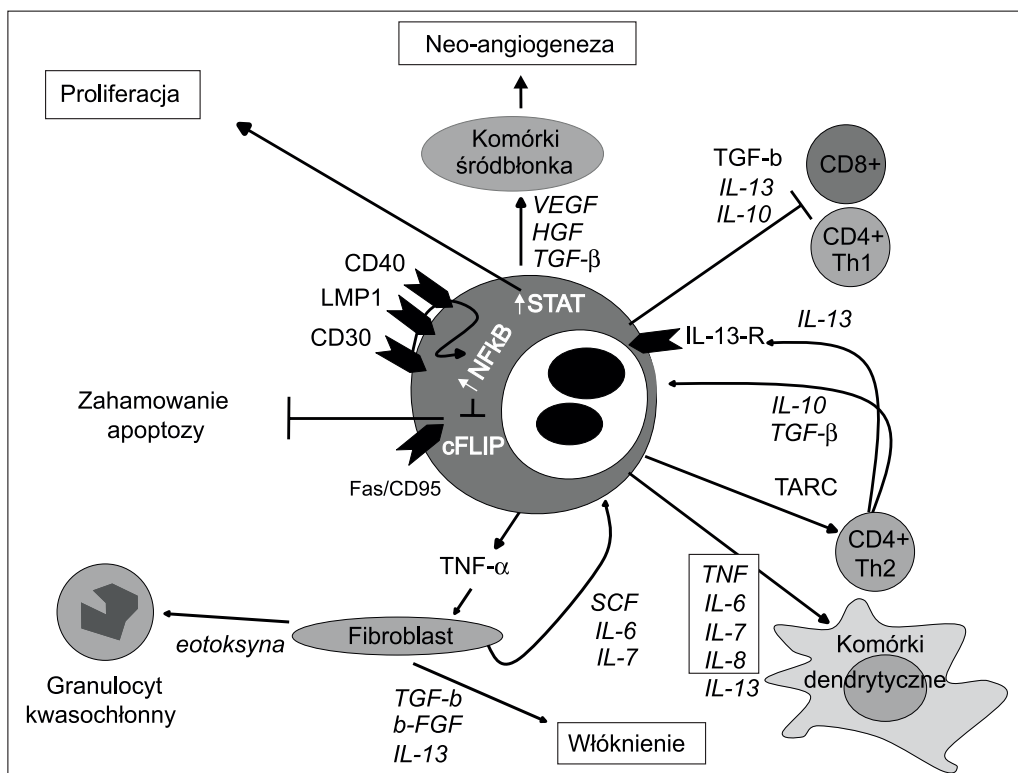
Zachorowalność na chłoniaka Hodgkin'a (*Hodgkin's lymphoma* – HL) w świecie zachodnim szacuje się na około 2-3 przypadki na 100,000 mieszkańców; najczęściej występuje on u młodych dorosłych mężczyzn (1). Rozpoznanie choroby opiera się na badaniu histopatologicznym węzła chłonnego pobranego w drodze biopsji chirurgicznej lub innej zajętej tkanki. Warunkiem postawienia diagnozy jest znalezienie w preparacie komórek RS. W 95% przypadków rozpoznaje się klasyczną postać HL (*classical HL* – cHL) według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w pozostałych 5% – podtyp guzkowy z dominacją limfocytów LP (*nodular lymphocyte predominant HL* – nLPHL) (2). Histopatologicznie w cHL wyróżnia się typ bogaty w limfocyty typ LP (*lymphocyte-rich classic HL* – LR-LP), zwłóknienie guzkowe (*nodular sclerosis HL* – NS), typ mieszanokomórkowy (*mixed cellularity HL* – MC) oraz typ z zanikiem limfocytów (*lymphocyte-depleted HL* – LD).

Najnowsze badania wykazały, że komórki nowotworowe w HL (komórki Hodgkin'a/Reed-Sternberga – H/RS), wywodzące się z komórek B z centrów rozrodnych węzłów chłonnych (3), cechuje szereg zaburzeń molekularnych, dzięki którym unikają one apoptozy ulegając jednocześnie klonalnej proliferacji.

Jednym z najważniejszych, odpowiadających za to mechanizmów jest stała aktywacja szlaku NFκB (*nuclear factor kappaB*) (4). Przetrwiała aktywacja szlaku NFκB może być związana z defektem białek rodziny jego inhibitora, IκB (5, 6) lub z nieprawidłową aktywacją IκB (7). Co więcej, negatywny regulator NFκB, gen

supresorowy *TNFAIP3*, jest często zmutowany w cHL, prowadząc do aktywacji szlaku NFκB (8). W odróżnieniu od tych faktów, pomimo częstej nadekspresji p53, w H/RS nie stwierdzono żadnych mutacji w eksonach 4-8 genu *TP53* (9). Ponadto, w komórkach H/RS stwierdzono nadaktywność innego czynnika transkrypcyjnego (tzw. aktywator białka 1; *activator protein 1*; AP-1) oraz dróg sygnalizacji wewnątrzkomórkowej STAT 3, STAT 6, MEK/ERK MAPK (*mitogen activated protein kinase*) czy szlak kinazy PK-13 (*phosphatidylinositol 3-kinase*). Badania całego genomu komórek H/RS pozwoliły także na zidentyfikowanie powtarzających się amplifikacji w obrębie genów 12q14 (*loci* genowe dla MDM2), 9p23-p24 (Jak2) oraz 2p13-p16 (*loci* dla genu c-rel) (10-13). Zmiany te są zapewne wtórnym przejawem niestabilności genomu komórek H/RS. Z drugiej strony, w komórkach H/RS wykazano nadekspresję szeregu białek hamujących apoptozę, takich jak cFLIP (*cellular FLICE inhibitory protein*; wewnątrzkomórkowe białko hamujące kaspazę-8 [FLICE]), XIAP (*X-linked inhibitor of apoptosis family protein*), Bcl-2 oraz Bcl-XL. Nie wiadomo jednak, czy ten antyapoptotyczny fenotyp komórek H/RS wynika z ich pierwotnego defektu, czy jest zjawiskiem wtórnym do zmian inicjujących transformację nowotworową.

Mikrośrodowisko pełni podstawową rolę w patogenezie HL. Do charakterystycznego obrazu nacieku ziarniczego należy obecność rozproszonych komórek H/RS, otoczonych przez różne typy prawidłowych komórek (komórki tła, *bystanding cells*, *surrounding cells*) (14) (ryc. 1). Należą do nich limfocyty B, T, plazmocyty, komórki zrębu, granulocyty, makrofagi,



Ryc. 1. Wzajemne oddziaływania komórek Hodgkin'a/Reed Sterberga (H/RS) oraz innych komórek nacieku ziarniczego.

fibroblasty czy komórki dendrytyczne, tworzące sieć wzajemnych interakcji. Główną rolę pełnią oczywiście komórki nowotworowe, wydzielając cytokiny i chemokiny, takie jak IL-5, IL-8, IL-9, CCL-5, czy CCL-28, zaangażowane w migrację granulocytów, mastocytów i makrofagów. Ponadto, komórki H/RS wydzielają IL-7, CCL-5, CCL-17, CCL-20 oraz CCL-22 powodujące migrację i ekspansję limfocytów. Ostatnie lata przyniosły szereg nowych obserwacji dotyczących wzajemnej zależności i kooperacji pomiędzy komórkami H/RS i komórkami tła. Komórki nowotworowe wydzielają cytokiny powodujące migrację różnych komórek do nacieku ziarniczego. Należą do nich limfocyty T, eozynofile, fibroblasty czy komórki śródbłonna mięśni gładkich. Wpływają one zwrótnie na komórki H/RS, zwiększając ich potencjał proliferacyjny oraz pomagając w uniknięciu apoptozy.

Reaktywne komórki tła, w szczególności mastocyty i makrofagi, produkują CCL-3, CCL-4 i CCL-8 (14-16). Ta cyto- i chemokinowa sieć powoduje powstanie sygnałów utrzymujących H/RS przy życiu, włączając w to oddziaływanie na powierzchniowe antygeny CD30 i CD40 przez limfocyty B, granulocyty, mastocyty i makrofagi, wykazujące ekspresję ligandu CD30 (CD30L), oraz przez limfocyty T, komórki NK i mastocyty wykazujące ekspresję CD40L (17, 18). Włóknienie, będące jednym z najczęstszych cech obrazu morfologicznego klasycznego HL, może być efektem aktywacji fibroblastów także poprzez sekrecję TGF- β , b-FGF (*fibroblast growth factor*) czy interleukiny – 13 (IL-13) przez komórki H/RS lub też przez inne komórki nacieku, posiadające ekspresję CD40L (19). Fibroblasty aktywowane przez komórki H/RS mogą w odpowiedzi wspomagać ich przetrwanie w mikrośrodkowisku poprzez sekrecję cytokin, takich jak SCF (*stem cell factor*) czy IL-6 i IL-7 (19).

Elementem nacieku ziarniczego są też komórki śródbłonna, które pobudzone przez komórki H/RS za pomocą czynników takich jak VEGF (*vascular endothelial growth factor*), TGF- β czy HGF (*hepatocyte growth factor*), biorą udział w neoangiogenezie w obrębie nacieczzonej tkanki (20, 21). Z kolei, limfocyty CD4+ Th2 wydzielają IL-13, która poprzez stymulację swoistego receptora na powierzchni komórek H/RS aktywuje szlak transdukcji wewnątrzkomórkowego sygnału do proliferacji STAT 6 (22). Komórki otaczające mogą pobudzać także inne, wspomniane wyżej drogi sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, których aktywność wykazano w komórkach H/RS. Do stymulacji tej dochodzi dzięki obecności receptorów powierzchniowych dla CD30 i CD40, ale także RANK czy Notch1 (23-25).

Dodatkowym mechanizmem patogenetycznym w HL może być proliferacja komórek dendrytycznych w podścielisku. Komórki H/RS oddziałują bezpośrednio na podścielisko poprzez wydzielanie IL-6, IL-7, IL-8, IL-13 i TNF. Z kolei komórki dendrytyczne są źródłem sygnałów stymulujących H/RS (26). Istotną rolę w patogenezie cHL odgrywają także komórki regulatorowe (Treg), które mogą interferować ze stanem aktywacji

mastocytów i efektorowych limfocytów T poprzez interakcję receptora OX40 z OX40L oraz uwalnianie TGF- β , mogąc w ten sposób ograniczać sygnał do proliferacji/przeżycia H/RS. W przypadku nadmiernego rozwoju reakcji zapalnej mikrośrodkowiska, Treg mogą nasilać miejscowy proces zapalny poprzez generację komórek Th17 (27).

Komórki nowotworowe w cHL charakteryzują się ekspresją antygenów CD30 i CD15, przy braku ekspresji CD45 i EMA (*epithelial membrane antigen*) (28-30). W części przypadków stwierdza się obecność antygenów linii B (np. CD20 czy CD79a – w 30-40%) (31-33). Ponadto, wykazują one nadekspresję białek, takich jak BCL-, p53, p21 czy PCNA, co ma związek z rokowaniem u chorych na HL (34, 35). Z kolei komórki H/RS w nLP HL, w przeciwieństwie do cHL, różnią się obecnością markerów B-komórkowych (CD20+), somatycznych mutacji w obrębie łańcuchów ciężkich immunoglobulin oraz ekspresją białka Bcl-6.

Etiologia HL nie została dotychczas ostatecznie wyjaśniona. Zaobserwowano, że do częstszych zachorowań na HL dochodzi wśród ludzi przebywających w tym samym środowisku, zwłaszcza u dzieci uczęszczających do tej samej szkoły, co może mieć związek z etiologią choroby i przemawia za udziałem czynników środowiskowych. Wiele faktów przemawia również za istotną rolą predyspozycji genetycznej w patogenezie HL. Ryzyko zachorowania wśród członków rodziny chorego z pokrewieństwem pierwszego stopnia jest 3-krotnie większe niż wśród osób niespokrewnionych. Prawdopodobieństwo zachorowania zwiększa się 7-krotnie wśród rodzeństwa, szczególnie tej samej płci, a największe jest u bliźniąt jednojajowych.

Od wielu lat szereg obserwacji sugerowało związek pomiędzy rozwojem HL a wirusem Epsteina-Barr (EBV). Badania nad potencjalną rolą wirusa Epsteina-Barr (EBV) wykazały obecność jego genomu w komórkach H/RS (szczególnie w krajach zachodnich dotyczy to antygenów LMP-1 i/lub EBER1/2) w 20-80% przypadków HL. Znacznie wyższy odsetek przypadków EBV+ stwierdza się w krajach rozwijających się (np. w Kenii – ponad 90%) (35, 36). Jak stwierdzono w badaniach przeprowadzonych na populacji skandynawskiej, względne ryzyko rozwoju HL (EBV+) u osób z przebycią, potwierdzoną serologicznie mononukleozą jest nawet czterokrotnie wyższe niż u osób wcześniej zdrowych. Ponieważ w części przypadków HL nie udaje się jednak wykryć obecności EBV, obecnie nie wiadomo na ile infekcja wirusowa jest pierwotnym czynnikiem wyzwalającym transformację nowotworową, jak to się dzieje w afrykańskiej postaci chłoniaka Burkitta czy rakach nosogardzieli (gdzie genom EBV wykrywany u 97% chorych), a na ile tylko wtórnie ułatwia rozwój choroby jako kofaktor dla utrzymywania wzrostu komórek.

Jako potencjalny czynnik etiologiczny bierze się pod uwagę także inne wirusy, zwłaszcza HIV, HTLV-I, ludzki wirus herpes-6 (HHV-6), adenowirusy oraz wirus cyto-

megalii (CMV). Jak dotąd nie udało się jednak wykazać obecności ich genomu w nowotworowych komórkach w HL, pomimo że obserwuje się na przykład wzrost wtórnej zapadalności na HL u chorych z głębokim upośledzeniem odporności w przebiegu AIDS.

OBJAWY KLINICZNE I LABORATORYJNE HL

Głównym objawem klinicznym HL jest limfadenopatia. Przyjmuje się, że HL rozpoczyna się jako proces miejscowy, rozprzestrzeniając się stopniowo drogą naczyń limfatycznych na sąsiadujące węzły chłonne. W bardzo zaawansowanym stadium choroby rozprzestrzenia się także drogą krwi zajmując tkanki i narządy pozawęzłowe (37).

HL może przez dłuższy czas rozwijać się bezobjawowo. Uwagę chorego mogą zwrócić dopiero powiększające się obwodowe węzły chłonne. W większości przypadków dotyczy to węzłów szyjnych i nadobojczykowych. Rzadziej stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych pachowych oraz pachwinowych. W części przypadków stwierdza się zmiany w śródpiersiu („kominowate” poszerzenie śródpiersia górnego, policykliczny zarys wnęk) czy w jamie brzusznej (węzły chłonne w przestrzeni pozaotrzewnowej, splenomegalia, rzadziej hepatomegalia).

W HL węzły chłonne powiększają się zazwyczaj powoli; są twarde, niebolesne. W miarę naciekania torebki węzłowej, zrastają się ze sobą i z podłożem w nieprzesuwalne pakiety. W przebiegu HL, u ponad połowy chorych stwierdza się powiększenie śledziony, czasem z towarzyszącym hipersplenizmem. Pierwotne umiejscowienie HL w śledzionie jest bardzo rzadkie.

Lokalizacja narządowa zdarza się rzadko w HL. Najczęściej dotyczy to płuc i wątroby, przy czym nacieki w wątrobie zawsze towarzyszą splenomegalii. Przyjmuje się jednak, że choroba ta może potencjalnie zająć prawie każdą tkankę czy narząd pozawęzłowy. U części chorych na HL stwierdza się zajęcie szpiku kostnego. Dochodzi do tego drogą krwiopochodną w okresie znacznego zaawansowania choroby. Rzadziej obserwuje się zmiany osteolityczne w samej tkance kostnej, zwłaszcza w kościach płaskich, powstające w wyniku nasilonej aktywności osteoklastów.

U około 1/3 chorych występują objawy ogólne, które towarzyszą powiększeniu węzłów chłonnych i zmianom narządowym, a w niektórych przypadkach nawet poprzedzają ich wystąpienie. Zgodnie z zaleceniami z Konferencji w Ann Arbor (1974) do objawów tych należą gorączka $> 38^{\circ}\text{C}$ o niewyjaśnionej przyczynie (ciągła lub o typie falistym Pel-Ebsteina), utrata $> 10\%$ masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz poty nocne. Obecność objawów ogólnych jest bardzo istotnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym (38). Do zakwalifikowania chorego do grupy większego ryzyka (grupa B) wystarcza obecność nawet jednego z trzech wymienionych objawów. Do objawów ogólnych zalicza się tradycyjnie także świąd skóry, ale wyłącznie wówczas kiedy towarzyszy on innym objawom. Charakterystycznym objawem HL, chociaż występującym

tylko u około 20% chorych, jest również ból w miejscach zmian ziarniczych pojawiający się w kilkanaście minut po spożyciu nawet niewielkiej ilości alkoholu.

Niektóre z objawów obserwowanych u chorych na HL, spowodowane są bezpośrednim uszkodzeniem tkanek przez nacieki ziarnicze lub uciskiem mas węzłowych na otaczające struktury. Należą do nich kaszel i duszność przy znacznym powiększeniu śródpiersia, obrzęk kończyny wywołany zablokowaniem odpływu limfatycznego i żylnego przez powiększone węzły, najczęściej biodrowo-pachwinowe, oraz bóle w jamie brzusznej, wzdęcia, zaparcia, aż do objawów niedrożności – przy znacznej limfadenopatii brzusznej.

Rutynowe badania laboratoryjne wykazują u większości chorych znacznie przyspieszony opad krwinek czerwonych. Morfologia krwi obwodowej w początkowej fazie choroby jest najczęściej prawidłowa; niekiedy można stwierdzić jedynie niespecyficzne zmiany pod postacią podwyższonej liczby krwinek białych z ich charakterystycznym obrazem (eozynofilia, monocytopenia i bezwzględna limfopenia) lub niewielkiego stopnia nadpłytkowość. Niedokrwistość lub pancytopenia mogą pojawić się w przypadku zajęcia szpiku kostnego (z wyparcia) lub w przebiegu hipersplenizmu. W miarę postępu choroby może rozwinąć się niedokrwistość normocytowa z obniżonym poziomem żelaza i prawidłowym lub wysokim stężeniem ferrytyny w surowicy krwi (*anemia of chronic disorders* – ACD). Rzadziej może wystąpić niedokrwistość autoimmunohemolityczna.

U niektórych chorych stwierdza się nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych i rzadziej nerkowych, w przypadku zmian chorobowych w tych narządach. W zaawansowanych stadiach choroby stwierdza się zmiany w proteinogramie pod postacią hipoalbuminemii, ze wzrostem frakcji alfa- i gammaglobulin. U chorych z aktywną HL obserwuje się wysoką aktywność dehydrogenazy młeczanowej (LDH) oraz podwyższone stężenie β -2-mikroglobuliny w surowicy krwi (37).

BADANIA PRZED ROZPOCZĘCIEM LECZENIA

Po ustaleniu rozpoznania HL należy ocenić zaawansowanie choroby. W tym celu konieczne jest wykonanie badania tomografii komputerowej (*computed tomography* – CT) szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej. Można rozważyć dodatkowe badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z CT (PET/CT), chociaż zgodnie z aktualnymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (*European Society for Medical Oncology* – ESMO) nie jest to rekomendowane dla wszystkich chorych (1).

Ponadto, należy ocenić morfologię krwi oraz powyżej omówione badania biochemiczne. Istotne jest wykluczenie infekcji HBV, HCV czy HIV oraz ocena poziomu hormonów tarczycy. Rutynowym dopełnieniem badań jest histopatologiczne badanie szpiku. Z uwagi na cytotoksyczność planowanej chemioterapii ważna jest ocena pod kątem chorób towarzyszących, głównie

układu krążenia i oddechowego, a także konsultacja laryngologiczna.

Oceny zaawansowania klinicznego HL dokonuje się w oparciu o zmodyfikowaną klasyfikację z Ann Arbor (38). Na tej podstawie, po uwzględnieniu ewentualnej obecności niekorzystnych czynników prognostycznych chorego kwalifikuje się do jednego ze stadiów choroby – wczesnego, pośredniego lub zaawansowanego, chociaż szczegółowe kryteria przyjmowane przez różne grupy badawcze nieznacznie się różnią (tab. 1).

LECZENIE PIERWSZOLINIOWE W HL

Wczesny okres HL

Radioterapia

Przez wiele lat ekstensywna radioterapia (*extensive field radiotherapy* – EF-RT) była leczeniem z wyboru u chorych z wczesnym stadium HL. W ten sposób uzyskiwano wysoki odsetek całkowitych remisji (*complete remission* – CR), przy wysokim odsetku nawrotów i stosunkowo niskim przeżyciu chorych (*overall survival* – OS) (39). Aby polepszyć te wyniki, wprowadzono strategię skojarzonego leczenia z użyciem chemioterapii i radioterapii, wykazując przewagę takiego postępowania nad radioterapią w monoterapii (40, 41). **Dlatego obecnie sama radioterapia nie jest polecana, z wyjątkiem nLP HL w okresie zaawansowania IA, bez czynników ryzyka.** W tej małej subpopulacji chorych nie potwierdzono znaczącej różnicy w efekcie działania radioterapii ograniczonej do miejsc pierwotnie zajętych (*involved field radiotherapy* – IF-RT) w dawce 30 Gy, EF-RT, czy leczenia skojarzonego z chemioterapią (42, 43). W konsekwencji IF-RT w dawce 30 Gy stało się standardem postępowania w tych przypadkach.

Leczenie skojarzone

Standardem leczenia we wczesnym okresie HL jest wciąż terapia skojarzona (*combined modality*

treatment – CMT), polegająca na podaniu 2 cykli chemioterapii według schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna), wprowadzonego w latach siedemdziesiątych (44-46), z następową radioterapią uzupełniającą (adiuwantową), ograniczoną do miejsc zajętych przez chorobę (IF-RT). Takie postępowanie jest uzasadnione wynikami badań klinicznych HD7 i HD10 niemieckiej grupy ds. HL (*German Hodgkin Study Group* – GHSD) oraz badań H7F i H8F grupy EORT (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* – EORTC) (47-50). **Badania te udowodniły, że dodanie chemioterapii do radioterapii znacząco zmniejsza liczbę nawrotów choroby.** Ponadto, 2 cykle ABVD skojarzone z IF-RT w dawce 30 Gy są w tej grupie ryzyka równie skuteczne jak 4 cykle chemioterapii.

W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu niemieckiej grupa ds. HL (*German Hodgkin Study Group* – GHSG), Engert et al.: (41) wykazali, że leczenie 2 cyklami schematu ABVD z konsolidacją w postaci IF-RT, w nieco mniejszej dawce – 20 Gy – jest tak samo efektywne jak 4 cykle ABVD i IF-RT w dawce 30 Gy, a dające mniej objawów ubocznych. Kontrola choroby była lepsza u pacjentów, u których podawano terapię skojarzoną z radioterapią [7-letni czas do niepowodzenia leczenia (*freedom from treatment failure* – FTF) 88% vs. 67%; $p = 0,001$]. W badaniu GHSG HD10 pacjenci byli randomizowani do 2 lub 4 cykli ABVD, z następowym naświetlaniem IF-RT w dawce 20 lub 30 Gy. FTF i OS były bardzo podobne w obydwu ramionach leczenia, dlatego zasugerowano mniej toksyczny sposób terapii (2 cykle ABVD plus IF-RT w dawce 20 Gy) jako nowy standard postępowania w tej grupie chorych (51).

Jednym z badanych problemów była możliwość zmniejszenia toksyczności chemioterapii. W badaniu HD13 (stanowiącym *follow-up* badania HD10) dokonano próby redukcji leków podawanych w cyklu ABVD (52). Chorych randomizowano do terapii według schematów ABVD, ABV, AVD lub AV. Wczesna analiza wy-

Tabela 1. Czynniki prognostyczne dla różnych stadiów chłoniaka Hodgkin'a według różnych grup badawczych.

Stadium choroby	Według EORTC/GELA	Według GHSG
Wczesne	Cs I-II, bez czynników ryzyka (lokalizacja nadprzeponowa)	Cs I-II,
Pośrednie	Cs I-II z ≥ 1 czynnikiem ryzyka (lokalizacja nadprzeponowa)	Cs I, Cs IIA z > 1 czynnikiem ryzyka
Zaawansowane	Cs III-IV duża masa guza w śródpiersiu wiek ≥ 50 lat wysokie OB (> 50 mm/godz. bez objawów B, lub > 30 mm/godz przy objawach B) ≥ 4 lokalizacji węzłowych	Cs IIB z czynnikami ryzyka C/D, ale nie A/B Cs IIB z czynnikami ryzyka A/B Cs III-IV duża masa w śródpiersiu ($> 1/3$ wymiaru poprzecznego klatki piersiowej) lokalizacja pozawęzłowa wysokie OB ≥ 3 lokalizacji węzłowych

GHSG – German Hodgkin Study Group; EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GELA – Grupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte; Cs – okres kliniczny (clinical stage) według Ann Arbor; A – brak objawów ogólnych; B – obecne objawy ogólne (B-symptoms; gorączka, poty nocne, utrata wagi ciała).

kazała czterokrotny wzrost niekorzystnych odpowiedzi w ramionach z ABV i AV; zostały one zamknięte w 2006 roku. Wynika z tego, że dakarbazyna jest nieodzownym elementem chemioterapii pierwszoliniowej w HL. Problem potencjalnej równoważności schematów ABVD i AVD jest kwestią przyszłych badań. Według aktualnych zaleceń, leczeniem z wyboru w tym okresie zaawansowania choroby jest więc chemioterapia ABVD skojarzona z IF-RT w dawce 20 Gy.

Dotychczas nie ma jednoznacznych dowodów na bezpieczeństwo pominięcia radioterapii w tej grupie chorych, bez potencjalnego wzrostu ryzyka nawrotu HL, chociaż aktualnie prowadzone są badania oceniające taką możliwość.

Chemioterapia bez konsolidującej radioterapii

Z powodu możliwości wystąpienia wielu ciężkich objawów ubocznych chemioterapii skojarzonej z konsolidującą radioterapią prowadzono kilka badań randomizowanych oceniających wpływ IF-RT po adekwatnym leczeniu chemicznym. W badaniu Kanadyjskiego Narodowego Instytutu Raka (National Cancer Institute of Canada) oraz Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) analizowano 399 pacjentów w okresie klinicznym IA i IIA, bez dużej masy guza (*non-bulky disease*), randomizowanych do leczenia 4-6 cyklami ABVD w monoterapii lub do terapii ABVD skojarzonej z następową radioterapią (53). Przy medianie obserwacji 4,2 lat czas wolny od progresji choroby (*freedom from progression* – FFP) był wyższy u chorych otrzymujących leczenie skojarzone (odpowiednio 93% vs. 87% w ramieniu z samym ABVD). Jednocześnie nie zaobserwowano istotnych różnic w EFS i OS (odpowiednio 88% vs. 86% i 94% vs. 96%).

Inne prospektywne badanie przeprowadzone w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center przyniosło podobne rezultaty. Łącznie 152 chorych w okresie IA, IB, IIA, IIB oraz IIIA (*non-bulky*) zostało zrandomizowanych do leczenia ABVD (6 cykli) vs. ABVD w skojarzeniu z radioterapią (54). Pomimo, że czas CR, FFP czy OS były podobne, to zarysował się trend do lepszego efektu leczenia skojarzonego. Po 60 miesiącach obserwacji w CR pozostawało wciąż 91% pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone i 87% leczonych jedynie chemioterapią. Odsetki FFP i OS wynosiły odpowiednio 86 i 97% u chorych leczonych chemio- i radioterapią, w porównaniu do 81 i 90% przyjmujących jedynie ABVD.

Z kolei badania z Dana-Farber Cancer Institute, w których analizowano losy 71 chorych z wczesnym stadium HL leczonych 6 cyklami ABVD, bez konsolidującej radioterapii przyniosły obiecujące efekty (55). Przy medianie 60 miesięcy obserwacji nawrót obserwowano jedynie u 6 chorych; wszyscy oni byli skutecznie leczeni terapią drugoliniową. Badanie to było jednośrodkową, nierandomizowaną obserwacją.

Co więcej, interesującą metaanalizę randomizowanych badań przeprowadzonych w ostatnich 30 latach, oceniającą wyniki terapii skojarzonej (CMT) vs. lecze-

nie samą chemioterapią chorych na HL, przedstawili Herbst et al. (56). Łącznie przeanalizowano wyniki pięciu randomizowanych badań, przeprowadzonych na 1245 pacjentach we wczesnym okresie choroby. **Auto-rzy wykazali, że radioterapia uzupełniająca chemioterapię znacząco polepsza kontrolę nad chorobą oraz całkowite przeżycie pacjentów z HL.**

Pośredni okres zaawansowania HL

U chorych z pośrednim okresem zaawansowania HL, powszechnie przyjętym postępowaniem jest chemioterapia według schematu ABVD, z następową konsolidującą radioterapią IF-RT).

GHSO opracowała schemat BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) stosowany w dawkach podstawowych, jak i wysokich (tzw. eskalowany BEACOPP; BEACOPPesc). U chorych do 60. roku życia 4 cykle ABVD + 30Gy IF-RT wydają się być mniej skuteczne niż 2 cykle BEACOPPesc (57). Jednak ostatnio opublikowane rezultaty badania GHSD HD11 wskazują, że schematy ABVD i BEACOPP nie różnią się istotnie pod względem wyników leczenia, stąd mniej toksyczny program ABVD powinien być stosowany u chorych z pośrednim okresem zaawansowania HL (58). Powszechnie przyjętym postępowaniem w tej grupie chorych jest podanie 4 cykli ABVD, z następową konsolidującą radioterapią (30Gy IF-RT). Pięcioletni okres wolny od objawów choroby obserwuje się po takim leczeniu u ponad 85% chorych, a 5-letni czas przeżycia u ponad 90% chorych. Nie wykazano różnic w efektywności pomiędzy IF-RT a naświetlaniami na rozrzeszone pola, EF-RT, przy znacznie niższym odsetku wczesnych i późnych powikłań (59, 60). Nie wykazano także różnic w odpowiedzi na leczenie 6 cyklami ABVD lub 4 cyklami ABVD skojarzonymi z radioterapią (61).

Aktualnie badana jest możliwość redukcji dawki radioterapii, efektywność samej chemioterapii oraz zasadność intensyfikacji leczenia z użyciem schematu BEACOPP (62). Jak dotąd, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi na 4 cykle ABVD + 30 Gy IF-RT w porównaniu do 4 kursów ABVD + 20 Gy IF-RT oraz 4 cykli BEACOPP + 20 Gy IF-RT, w badaniu HD-11 (62).

Zaawansowany okres HL

Wybór najlepszej opcji leczniczej w tej grupie chorych na HL jest wciąż przedmiotem dyskusji. Polichemioterapia według programów MOPP (mustargen, prokarbazyna, winkrystyna i prednizon) oraz MOPP/ABVD zaowocowała odsetkiem wyleczeń na poziomie 50-60% (63-65). Aktualnie schematem najpowszechniej stosowanym na świecie jest ABVD. Ostatnie badania retrospektywne wskazują, że podawanie pełnych dawek leków wchodzących w skład schematu ABVD jest bezpieczne bez dodatkowego stosowania czynników wzrostu (66, 67). Pozwala to na zminimalizowanie ryzyka toksyczności płucnej bleomycyny i uzyskanie lepszych wyników leczenia (67).

Jednym z najważniejszych badań klinicznych potwierdzających przewagę ABVD nad schematem opartym na stosowanym wcześniej standardowo programie MOPP (chlormetyna, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), MOPP/ABV, była analiza 856 chorych z zaawansowanym HL przeprowadzona przez Duggan et al. (68). Okazało się, że odsetek CR (76% vs. 80%, $p = 0,16$), 5-letniego czasu wolnego od niepowodzenia (*failure-free survival* – FFS) (63% vs. 66%, $p = 0,42$) oraz 5-letniego OS (82% vs. 81%, $p = 0,82$) były podobne dla ABVD oraz MOPP/ABV. Jednak liczba znaczących klinicznie wczesnych objawów toksycznych, płucnych i hematologicznych, była większa u chorych leczonych MOPP/ABV (vs. ABVD – $p =$ odpowiednio 0,060 i 0,001). Liczba śmierci związanych z leczeniem była niższa w ramieniu z ABVD ($p = 0,057$). U 18 chorych leczonych ABVD rozwinęły się wtórne nowotwory, podczas gdy w grupie MOPP/ABV stwierdzono 28 takich przypadków ($p = 0,13$). U 13 chorych zdiagnozowano zespół mielodysplastyczny lub ostrą białaczkę szpikową; 11 z nich było leczonych MOPP/ABV, kolejnych 2 leczono początkowo ABVD, a następnie schematem opartym na MOPP i radioterapią (vs. ramię z ABVD – $p = 0,011$).

Wprowadzenie przez GHSD eskalowanego schematu BEACOPP pozwoliło na dalszą poprawę wyników, w tym na uzyskanie 82% całkowitych odpowiedzi, 10-letniego przeżycia bez objawów choroby u 86% chorych oraz 10-letniego całkowitego przeżycia u powyżej 92% chorych z zaawansowanym HL, w porównaniu do odpowiednio 64% i 75% po leczeniu COPP/ABVD (69). Zgodnie z sugestiami GHSD u osób poniżej 60. roku życia można rozważyć podanie 8 cykli BEACOPPesc, jako terapii skuteczniejszej nawet w odniesieniu do całkowitego przeżycia, chociaż o istotnie wyższej toksyczności. Engert et al. (70) przedstawili wyniki 10-letniej obserwacji chorych z zaawansowanym HL leczonych 8 cyklami BEACOPP vs. 8 BEACOPPesc vs. cyklami ABVD stosowanych naprzemiennie z COPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) (do 8 cykli łącznie). Okazało się, że BEACOPPesc znamienne poprawia czas wolny od niepowodzenia leczenia (*freedom from treatment failure* – FFTF) (82% vs. 70%; $p < 0,0001$) oraz czas przeżycia (86% vs. 80%; $p = 0,0053$) w porównaniu do BEACOPP w dawkach podstawowych. Chemioterapia według schematów COPP/ABVD była standardem leczenia w tej grupie chorych, ale FFTF wynosił u nich tylko 64%, a całkowite przeżycie – 75%. Rutynowe stosowanie BEACOPPesc jest jednak dyskutowane ze względu na zwiększone ryzyko wczesnych i późnych powikłań, w tym zwiększoną zachorowalność na ostrą białaczkę szpikową. Rozstrzygnięciem tego problemu mogą być wyniki ostatnio zakończonego badania EORTC, bezpośrednio porównującego ABVD i BEACOPPesc.

Innym schematem chemioterapii testowanym w zaawansowanym HL jest program Stanford V (dokso-rubicyna, winblastyna, mechloretamina, winkrystyna, bleomycyna, etopozyd, prednizon). Jednakże bezpo-

średnie porównanie ze schematem ABVD w niedawno podsumowanym badaniu randomizowanym wykazało jednoznacznie większą skuteczność tego ostatniego programu (71).

W zaawansowanym HL zalecana jest obecnie chemioterapia 6-8 cyklami ABVD, dające szanse wyleczenia około 70% chorych. Pomimo, że wciąż używany jest w tej grupie chorych tzw. międzynarodowy indeks prognostyczny (International Prognostic Score; IPS) (tab. 2), to w obecnej erze leczenia HL ma on bardziej ograniczone znaczenie kliniczne (72, 73).

Tabela 2. Międzynarodowy indeks prognostyczny dla zaawansowanej postaci chłoniaka Hodgkin'a.

Czynnik rokowniczy	Określenie wartości negatywnej
Płeć	męska
Wiek	> 45 lat
Okres kliniczny według Ann Arbor	IV
Stężenie hemoglobiny	< 10,5g/dl
Stężenie hemoglobiny	> 15 G/L
Liczba krwinek białych	< 6 G/L lub < 8% w rozmazie
Liczba/odsetek limfocytów	krwi obwodowej
Stężenie albumin	< 4,0 g/dl

0-2 czynników – ryzyko niskie; 3-7 czynników – ryzyko wysokie

Jak wspomniano, według zaleceń grupy niemieckiej 8 cykli eskalowanego BEACOPP powinno być standardem u chorych poniżej 60. roku życia. Ze względu na wysoki odsetek wczesnych i późnych powikłań stosowania eskalowanego BEACOPP, w tym wtórnych nowotworów, postępowanie to budzi wciąż kontrowersje. Z drugiej strony wydaje się, że taką intensyfikację leczenia można rozważyć przynajmniej w grupie chorych wysokiego ryzyka, czyli z powyżej trzema niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi według IPS.

U osób starszych (powyżej 60. roku życia) z zaawansowanym HL terapia z użyciem ABVD (6-8 kursów) jest leczeniem z wyboru. Lokalna radioterapia (do 30 Gy) jest rekomendowana wyłącznie w przypadkach ze zmianą resztkową o wielkości powyżej 1,5 cm (1).

Osobnym problemem jest rola radioterapii w zaawansowanych stadiach HL. Dodatkowa radioterapia nie przedłuża zarówno czasu wolnego od objawów choroby jak i całkowitego czasu przeżycia w tej grupie chorych. Wydaje się natomiast, że korzyść z dodatkowej radioterapii mogą odnieść chorzy z zaawansowaną chorobą, u których po zakończeniu chemioterapii stwierdza się tylko częściową remisję (74, 75). W ocenie choroby resztkowej wymagającej dodatkowych naswietlań pomocne jest badanie PET/CT.

LECZENIE NLP HL

Chłoniak typu nLP HL (wcześniej – nodular paragranozom) został wydzielony w klasyfikacji WHO jako odrębna, rzadko występująca jednostka chorobowa. nLP HL jest klonalnym rozrostem limfocytów B, pochodzących z centrów rozrodczych grudek chłonnych, przypominającym histopatologicznie postać bogatolimfocytową klasycznego HL (*lymphocyte-rich HL, LR-HL*). Jak wspomniano, w

przeciwieństwie do komórek H/RS w cHL, komórki nowotworowe w nLP mają charakterystyczną morfologię („popcorn cells”) oraz wykazują ekspresję antygenów CD20, EMA oraz białka Bcl-6, przy braku ekspresji CD30 oraz CD15. Przebieg nLP HL u większości chorych jest łagodny, chociaż z tendencją do późnych nawrotów, dobrze reagujących na kolejną terapię. U około 75% w chwili rozpoznania stwierdza się niskie zaawansowanie choroby (okres I-IIA) (76, 77). W tych przypadkach stosuje się tylko radioterapię IF. U chorych na HL z najniższym zaawansowaniem nLP, czyli w okresie IA, sugerowano wiele metod postępowania począwszy od obserwacji („*watch and wait*”), radioterapia czy CMT. Wydaje się, że strategia „*watch and wait*” nie może być rekomendowana. W badaniu II fazy dzieci z IA nLP HL nie wykazano wprawdzie znaczących różnic w całkowitym przeżyciu pomiędzy pacjentami, u których wykonano tylko totalną adenektomię a chorymi (n = 13) oraz chorych, u których zastosowano następnie leczenie (n = 14) (78). Jednak odsetek nawrotów choroby u dzieci leczonych CMT był dwukrotnie mniejszy niż w grupie obserwowanej bez podejmowania leczenia (p < 0,04). W wielu ośrodkach standardem leczenia w okresie IA nLP HL pozostaje obecnie radioterapia IF (79), chociaż nadal nie ma dowodów pochodzących z badań prospektywnych, że jest to postępowanie najbardziej optymalne. Analizę 131 chorych w okresie IA LP HL, leczonych różnymi metodami radioterapii (EF-RT vs. IF-RT) oraz chemioterapią (CMT), przeprowadzili Nogova et al. (80). W każdej z tych grup wyniki były zbliżone. Całkowitą remisję uzyskano u 98% chorych leczonych tylko EF-RT, u 100% po IF-RT oraz u 95% leczonych CMT. W trakcie obserwacji (mediana 43 miesiące) stwierdzono 5% nawrotów. Badanie to wskazuje na wyjątkowo dobre rokowanie u chorych z nLP HL, a w związku z tym na konieczność wyboru leczenia najmniej toksycznego w kontekście późnych, śmiertelnych powikłań.

Przeprowadzona ostatnio kompleksowa analiza porównawcza 394 chorych na nLP HL oraz 7904 pacjentów z klasycznym HL wykazała, że całkowitą remisję po leczeniu pierwszej linii uzyskano u 87,5% pacjentów z nLP HL oraz u 81,7% w cHL (p = 0,003) (81). Różnice w odsetku całkowitych odpowiedzi były znamienne nawet u chorych w okresie I-II bez negatywnych czynników rokowniczych (91,6% w nLP HL vs. 85,9% w cHL, p = 0,0145). Czynnikiem ryzyka niepowodzenia leczenia u chorych z nLP HL były zaawansowany okres kliniczny, niski poziom hemoglobiny (< 10,5 mg/dl) i limfopenia (< 8% limfocytów we wzorze odsetkowym krwinek białych), podczas gdy w klasycznym HL – dodatkowo płeć męska, wiek > 45 lat, leukocytoza > 15 000/mm³, podwyższona aktywność LDH, wysokie wartości OB (jak wyżej), zajęcie 3 lub więcej grup węzłów chłonnych oraz obecność nacieków pozawęzłowych.

U chorych z zaawansowaną postacią nLP HL powinno być podejmowane leczenie systemowe, chociaż wybór rodzaju chemioterapii jest wciąż kwestią dysku-

sji. Z analizy małych grup pacjentów wcześniej nieleczonych oraz z chorobą nawrotową wynika, że terapia według schematów MOPP lub MOPP-podobnych (n = 12) jest skuteczniejsza od programów ABVD lub EVA (etoposide, vinblastine, adriamycin) (n = 6) (82). Trwałą remisję uzyskano odpowiednio u 67% i 33% chorych, co może sugerować większą skuteczność leków alkilujących w tej postaci HL. Mała liczba chorych w tym okresie nLP HL uniemożliwia przeprowadzenie prospektywnych badań randomizowanych.

ROLA PET/CT W STRATYFIKACJI LECZENIA HL

W ostatnich kilku latach coraz poważniejsze miejsce w optymalizacji leczenia u chorych na HL zajmuje ocena zaawansowania choroby z wykorzystaniem PET/CT. W wielu krajach o wysokim poziomie ekonomicznym PET/CT należy do standardów wstępnej oceny zaawansowania choroby. Z drugiej strony badanie PET/CT pozwala na zmianę stopnia klinicznego ustalonego na podstawie oceny w CT jedynie u 10-15% chorych, a co więcej nie wpływa na rodzaj stosowanej terapii pierwszoliniowej. Wiele badań wskazuje natomiast na dużą przydatność prognostyczną wczesnego, kontrolnego badania PET, wykonywanego zwykle po 2 cyklach leczenia chemicznego (83). Z danych dotyczących HL wynika, że u chorych, u których takie badanie było negatywne (PET/CT-) roczny czas wolny od progresji choroby wynosi 87-92%, w porównaniu do jedynie 0-13% u chorych PET/CT+ (101, 102). Ze wspólnego raportu grup włoskiej i duńskiej dotyczącego analizy 260 chorych na HL wynika, że 2-letnie przeżycie bez objawów choroby u chorych PET/CT+ po 2 cyklach ABVD wynosi 12,8% w porównaniu do 95% w przypadku chorych negatywnych w badaniu PET/CT (84). W analizie wielowariantowej wynik wczesnego, kontrolnego badania PET/CT okazał się niezależnym czynnikiem rokowniczym. Jest to parametr prognostyczny szczególnie istotny dla pacjentów z zaawansowaną chorobą. Zasadność wczesnej oceny PET u chorych z niskim zaawansowaniem HL wydaje się natomiast dyskusyjna, ze względu na bardzo dobre wyniki leczenia w tej grupie, nawet u chorych PET-dodatnich (85, 86).

Ponadto, badanie GHSG HD15 wskazuje, że u chorych z zaawansowanym HL badanie PET/CT jest wartościowym narzędziem pomocnym w decyzji o uzupełniającej radioterapii na zmiany resztkowe. Autorzy sugerują, że chorzy ze zmianami większymi niż 2,5 cm powinni być poddani badaniu PET/CT. Pacjenci PET-negatywni nie otrzymują naświetlań, natomiast w przypadkach PET-dodatnich należy rozważyć radioterapię (87). PET/CT okazuje się badaniem o bardzo wysokiej wartości predykcyjnej dla wczesnego (poniżej 12 miesięcy) nawrotu po leczeniu pierwszoliniowej HL (94%). Gallamini et al. (88) zasugerowali, że u chorych z zaawansowanym HL wartość prognostyczna PET jest wyższa niż międzynarodowego indeksu prognostycznego. Jak dotąd nie ma pewności czy zmiana leczenia u chorych PET+ po kilku wstępnych cyklach chemio-

terapii pierwszorzędowej może poprawić wyniki odległe. Dann et al.: (89) zastosowali leczenie dostosowane do czynników ryzyka według IPS u 108 chorych na HL. Pacjenci z $IPS < 2$ ($n = 69$) otrzymali 2 cykle standardowego BEACOPP, natomiast z $IPS \geq 3$ ($n = 39$) – 2 cykle BEACOPP eskalowanego. Wszyscy chorzy PET-negatywni w badaniu kontrolnym otrzymali dodatkowe 4 cykle standardowego BEACOPP, natomiast chorzy PET-dodatni 4 cykle BEACOPP eskalowanego. Mediana obserwacji w chwili opublikowania danych wynosiła 47 miesięcy. W tym czasie progresję lub nawrót choroby stwierdzono u 27% chorych PET+ w porównaniu z 2,3% chorych PET- (89).

Podsumowując, obecnie brak jeszcze pewnych dowodów na rolę PET/CT w dodatkowej selekcji grup niższego i wyższego ryzyka, pozwalającej na optymalizację leczenia HL. Wydaje się jednak, że PET wykonywany po 2 cyklach leczenia jest czułym wskaźnikiem prognostycznym w tej chorobie (90). Problem jest szczególnie istotny dla chorych z wczesnym HL, gdzie negatywny wynik badania PET po 2-3 cyklach mógłby być pomocny w decyzji o skróceniu chemioterapii lub uniknięciu konsolidującej radioterapii (91, 92). Aktualnie trwają prospektywne badania podnoszące problem roli PET w optymalizacji leczenia chorych we wszystkich okresach zaawansowania HL. Chociaż niektórzy modyfikują obecnie leczenie w oparciu o pośrednią ocenę PET po 2 pierwszych cyklach, zmieniając np. ABVD na eskalowany BEACOP lub HDTC u pacjentów PET-dodatnich, to pewność czy takie postępowanie jest uzasadnione zdobędziemy dopiero po zakończeniu prowadzonych obecnie prób klinicznych. Według kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie uaktualnionych przez Cheson'a i wsp. (93) negatywny wynik badania PET powinien być jednym z kryteriów całkowitej remisji w HL.

LECZENIE POSTACI OPORNYCH I NAWROTOWYCH HL

Pomimo znacznych postępów w leczeniu pierwszoliniowym HL, postępowanie z pierwotnie opornymi i nawrotowymi postaciami tej choroby pozostaje wciąż problemem. W chwili obecnej zarówno u chorych opornych na leczenie pierwszoliniowe jak i z nawrotem choroby, niezależnie od czasu jego wystąpienia, za najlepszą opcję postępowania uważa się zastosowanie wysokodawkowanej terapii (*high-dose therapy* – HDT) z następowym autoprzeszczepem komórek macierzystych (*autologous stem cell transplantation*, autoSCT) (94). ASCT u chorych na HL jest procedurą stosunkowo dobrze tolerowaną. Zastosowanie do tego celu komórek progenitorowych z krwi obwodowej zmniejszyło śmiertelność okołoprzeszczepową do poniżej 3%. Dla chorych we wczesnym nawrocie lub z pierwotnie progresywną postacią HL dokonuje się także prób niemieloablacyjnego allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, wyniki są jednak jak dotąd trudne do definitywnej oceny.

Jedną z opcji leczenia chorych z nawrotem HL są schematy alternatywne, zawierające inne zestawy lekowe, na zawierające w swym składzie cis-platynę (95). Bonfante i wsp. (96) na podstawie analizy 115 takich chorych stwierdzili, że w przypadku oporności pierwotnej i wczesnych nawrotów (do 12 miesięcy) uzasadnione jest zastosowanie wysokodawkowanej terapii (*high-dose therapy* – HDT) z następowym autoprzeszczepem komórek macierzystych (*autologous stem cell transplantation* – autoSCT), natomiast u chorych z późniejszymi nawrotami (po upływie minimum roku), można rozważyć ponowne zastosowanie leczenia pierwszoliniowego. Obecnie przyjmuje się jednak konieczność intensywnej terapii (HDT + autoSCT) w całej tej grupie chorych, niezależnie od czasu wystąpienia nawrotu (97-101). Wyniki jednego jak dotąd badania randomizowanego nie potwierdzają jednoznacznie przewagi HDT + autoSCT nad samą HDT w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia (102). W badaniu tym, spośród 161 chorych z nawrotową lub oporną postacią HL podano wstępnie 2 kursy HDT według schematu DEXA-BEAM (deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan). Do dalszej części badania włączono tylko chorych, u których stwierdzono przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie, randomizując ich do podania wysokodawkowanego BEAM (HD-BEAM), z następowym autoSCT bądź do dalszych 1-2 kursów DEXA-BEAM. Trzyletni czas wolny do niepowodzenia leczenia wolny (*freedom from treatment failure*) uzyskano wprawdzie u większego odsetka chorych w ramieniu z autoSCT (odpowiednio 55% vs 34%; $p = 0.019$), jednak całkowite przeżycie w obydwu grupach nie różniło się statystycznie (102). Inne schematy HDCT używane w leczeniu nawrotowych lub opornych postaciach HL to ICE (ifosfamid, cis-platyna, etopozyd), DHAP (deksametazon, cytarabina, cis-platyna), ESHAP (etopozyd, cytarabina, cis-platyna) oraz wielolekowe kombinacje z gemcytabiną (tj. IGEV; ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine, dexamethasone) (103, 104). W razie nawrotu po HDCT zalecane jest paliatywne leczenie z gemcytabiną w monoterapii lub w skojarzeniach. Osoby młodsze z zachowaną chemiowrażliwością i zgodnym dawką należy rozważyć allogeniczny przeszczep szpiku (alloSCT), najlepiej w ramach badania klinicznego.

Należy podkreślić, że autoSCT jest u chorych z HL procedurą stosunkowo dobrze znoszoną. Zastosowanie do tego celu komórek progenitorowych z krwi obwodowej zmniejszyło śmiertelność okołoprzeszczepową do poniżej 3%. HDCT z następowym autoSCT pozwala na długotrwałą kontrolę choroby u około 80% pacjentów. Niestety, nie ma obecnie żadnych standardów leczenia chorych z nawrotem HL po autoSCT. Powinni oni być kwalifikowani do prób klinicznych z nowymi lekami o działaniu biologicznym, immunotoksynami czy przeciwciałami monoklonalnymi.

Jednym ze sposobów leczenia w takich sytuacjach, który należy rozważyć w przypadku pacjentów młodych, w dobrym stanie ogólnym jest alogenicznego SCT (alloSCT). Dotychczasowe dane wskazują jednak na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową po konwencjonalnym alloSCT (105, 106). Dlatego u chorych we wczesnym nawrocie, szczególnie po autoSCT lub z pierwotnie progresywną postacią HL dokonuje się prób niemieloablacyjnego przeszczepienia komórek macierzystych z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (*reduced-intensity conditioning* – RIC) (107). Ostatnio porównano wyniki kondycjonowania mieloablacyjnego i RIC u 168 chorych na HL poddanych alloSCT. Śmiertelność związana z przeszczepem po 1 roku wynosiła odpowiednio 48% i 23% (108). Odsetek nawrotów był jednak większy po mini-alloSCT niż po klasycznym przeszczepie (57% versus 24%); występowały one po czasie 1-50 miesięcy od przeszczepu (mediana 6 miesięcy). Ostra i przewlekła choroba grafit-versus-host (GVHD) była skojarzona z niższym ryzykiem nawrotu i występowała z podobną częstością w obydwu analizowanych grupach. Odsetek chorych z 5-letnim przeżyciem bez objawów choroby wynosił 18%, a 5-letnie całkowite przeżycie – 28%.

BADANIA KONTROLNE PO LECZENIU

Wywiad (szczególnie w kierunku objawów ogólnych, potencjalnej toksyczności otrzymanej chemioterapii w odniesieniu do płuc i mięśnia sercowego), badanie fizykalne oraz analiza laboratoryjna, z uwzględnieniem morfologii, OB oraz badań biochemicznych co 3 miesiące w pierwszym półroczu po zakończeniu leczenia, co 6 miesięcy do 4 lat po leczeniu oraz raz do roku – w następnych latach obserwacji (1).

W przypadku radioterapii szyi w 1, 2 i 5 roku powinno wykonać się kontrolę poziomu TSH. Testosteron i estrogeny powinny być monitorowane u młodszych pacjentów, którzy otrzymali intensywną chemioterapię. Badanie CT musi być wykonane dla potwierdzenia remisji. W późniejszym czasie powinno być ono wykonywane w przypadku podejrzanych objawów klinicznych. Przez cały okres obserwacji obowiązują badania przesiewowe dla wykluczenia potencjalnych nowotworów litych czy hematologicznych, które mogą być indukowane leczeniem HL (1).

POWIKŁANIA LECZENIA HL

Leczenie pierwszoliniowe HL charakteryzuje się stosunkowo niskim odsetkiem ostrych powikłań. Należą do nich głównie objawy mielosupresji, wypadanie włosów, nudności i wymioty w trakcie chemioterapii oraz neuropatia obwodowa związana ze stosowaniem winkrystyny (109-111). Innymi powikłaniami leczenia mogą być uszkodzenie mięśnia sercowego, najczęściej o typie niewydolności lewokomorowej lub choroby wieńcowej (antracykliny, radioterapia śródpiersia), zwłóknienie płuc z następowymi zaburzeniami oddechowymi (radioterapia śródpiersia, bleomycyna) czy bezpłodność (szczególnie leki alkilujące) (109,

112-114). U osób wyleczonych, szczególnie młodych, głównym zagrożeniem są powikłania późne, występujące po wielu latach od zakończenia terapii. **Głównym późnym powikłaniem leczenia HL są wtórne nowotwory, związane szczególnie ze stosowaniem radioterapii oraz leków alkilujących.** Należą do nich guzy lite, jak rak płuca czy sutka a także rozrostowe choroby krwi, w tym ostre białaczki, chłoniaki czy zespoły mielodysplastyczne (115-119). Wydaje się, że optymalizacja leczenia oparta na stratyfikacji chorych zgodnie z powyżej przedstawionymi zasadami, z jednoczesnym poszukiwaniem nowych biologicznych czynników prognostycznych, ułatwiających odpowiedni dobór rodzaju i intensywności leczenia, może zredukować występowanie tych powikłań.

NOWE STRATEGIE LECZNICZE W HL

W ostatnich latach, coraz więcej nadziei na postęp w leczeniu opornych lub nawrotowych postaci HL budzi celowana terapia biologiczna, która jest pozabawiona w dużym stopniu toksyczności cechującej intensywną polichemioterapię czy radioterapię.

Celem dla terapii biologicznej HL mogą być antygeny, których ekspresję wykazują komórki H/RS. W klasycznym HL jest CD30. Niestety, dotychczasowe próby wykazują niski wskaźnik odpowiedzi na przeciwciała anti-CD30 (120, 121). W badaniu fazy I u 21 chorych na HL testowano SGN-30, chimeryczne przeciwciała anti-CD30, nie odnotowując jednak żadnej obiektywnej odpowiedzi (122). Podobnie minimalną aktywność stwierdzono w przypadku humanizowanego przeciwciała anti-CD30 – MDX-060; odpowiedź kliniczną uzyskano u 4 z 63 chorych (123). Nieco lepsze efekty stwierdzono w odniesieniu do przeciwciała anti-CD30 skoniugowanego z monometylaurystatyną (SGN-35, brentuximab vedotin) czynnikiem anti-tubulinowym; obiektywną odpowiedź uzyskano u 4 z 20 badanych chorych (124, 125). Aktualnie trwa badanie kliniczne oceniające aktywność brentuximabu zastosowanego po autoSCT u pierwotnie opornych lub nawrotowych chorych na HL.

Hiperaktywny szlak NFκB może być jednym z potencjalnych celów dla terapii. Jego zahamowanie jest możliwe na kilku poziomach, włączając w to zastosowanie inhibitora proteasomu (bortezomib), IKK (arsenic trioxide; As₂O₃) bądź bezpośrednio samego NFκB (antysensowne oligonucleotydy RelA) (126-129). Ostatnie dane wskazują, że przeciwciała anti-CD30 może zwiększać wrażliwość komórek H/RS na inhibitor proteasomu, bortezomib (130). Niestety, bortezomib okazał się nieskuteczny w badaniach klinicznych prowadzonych u chorych na HL (131).

Inną skuteczną strategią leczniczą mogą stać się drobnocząsteczkowe komponenty takie jak SAHA (*suberoylanilide hydroxamic acid*), indukujące wiele efektów cytotoksycznych, takich jak hamowanie deacetylazy histonu (*histone deacetylase*, HDAC; NFκB) a także aktywację apoptozy poprzez nadekspresję p21 (132), hamowanie cFLIP (133) oraz generację wolnych

rodników (134). Skojarzenie SAHA z bortezomibem daje synergistyczny efekt cytotoksyczny w stosunku do komórek białaczkowych (135). Pierwsze próby kliniczne z użyciem SAHA w chłoniakach złośliwych są obecnie w toku (136).

Receptor TRAIL czy białka antyapoptotyczne XIAP, BclXL czy Bcl-2 mogą być kolejnym celem alternatywnego leczenia w HL. XIAP, antysensowny oligonucleotyd AEG35156 (Aegera Therapeutics, jest badany aktualnie w ramach próby klinicznej I fazy). Szczególnie interesującym ze względu na podstawy biologiczne komórki H/RS może być wyciszenie cFLIP (siRNA), co jak się okazuje odbudowuje wrażliwość komórek na apoptozę indukowaną poprzez CD95 i receptor TRAIL (137-139).

Immunoterapia staje się w ostatnich latach kolejną alternatywą leczenia w HL. Trwają badania kliniczne oceniające skuteczność leczenia za pomocą cytotoksycznych komórek T CD8+ inkubowanych wcześniej z LMP2. Pomimo, że obserwuje się w części przypadków kliniczne remisje, to pewnym ograniczeniem jest między innymi potrzeba indywidualnego generowania LMP2-specyficznych komórek CD8+ dla poszczególnych chorych (140-143).

Ponieważ komórki nowotworowe (L&H) w nLP HL wykazują silną ekspresję antygenu CD20, podjęto badania nad aktywnością rytuksymabu, przeciwciała monoklonalnego anti-CD20, w tym podtypie HL. Rytuksymab podawany w czterech standardowych, cotygodniowych dawkach wykazał wysoką aktywność nawet u pacjentów z wielokrotnymi nawrotami choroby (144, 145). Po dłuższym okresie obserwacji (mediana 63 miesięcy) 92% z tych chorych żyje, w tym 50% wciąż bez objawów choroby (146). Dane te sprawiły, że rozpoczęto badanie II fazy z zastosowaniem standardowych dawek rytuksymabu u chorych na nLP HL w okresie IA. Horning i wsp (147) analizowali aktywność rytuksymabu w monoterapii u 39 chorych z nawrotowym nLP HL oraz 21 pacjentów wcześniej nieleczonych. Odsetek odpowiedzi wyniósł 97%. W grupie chorych leczonych tylko czterema cotygodniowymi dawkami rytuksymabu (n = 23) 30-miesięczny czas do nawrotu choroby osiągnęło 56% osób, podczas gdy u pacjentów leczonych czterema standardowymi dawkami cotygodniowymi, lecz powtarzanymi co 6 miesięcy przez okres 2 lat (n = 16), odsetek ten wynosił 88%.

Ostatnio zasugerowano potencjalną skuteczność rytuksymabu także u chorych z klasyczną postacią HL. Teoretyczną przesłanką do takiego postępowania

jest silna ekspresja antygenu CD20 na komórkach nacieku ziarniczego oraz fakt, że komórki progenitorowe dla komórek RS charakteryzuje fenotyp CD20+/CD30-. Younes i wsp. (148) przeprowadzili badanie u 65 chorych ze świeżo zdiagnozowanym HL, podając chemioterapię według schematu ABVD skojarzoną z rytuksymabem (R-ABVD) podawanym w sześciu standardowych dawkach. Wykazali oni poprawę czasu bez objawów choroby po leczeniu skojarzonym R-ABVD w stosunku do efektów uzyskiwanych w wyniku podawania samego ABVD u pacjentów ze wszystkich grup ryzyka, z całkowitym przeżyciem u 98% oraz przeżyciem wolnym od nawrotu choroby u 85% chorych (mediana czasu obserwacji 32 miesięcy). Obecnie oceniana jest aktywność skojarzenia rytuksymabu z eskalowanym BEACOPP u chorych PET-pozytywnych w zaawansowanym okresie klasycznej postaci HL.

Innym antygenem, którego ekspresję stwierdza się na powierzchni komórek RS jest cząsteczka kostymulująca CD80, będąca regulatorem funkcji komórek T. Przeciwciała monoklonalne anti-CD80, galiximab, jest obecnie badane w nawrotowym i opornym na leczenie HL przez Cancer and Leukemia Group B (149).

Inną strategią leczniczą mogą okazać się drobnocząsteczkowe komponenty takie jak SAHA (*suberoylanilide hydroxamic acid*). Indukują one wiele efektów cytotoksycznych, w tym hamowanie deacetyazy histonowej (histone deacetylase – HDAC) oraz indukcja apoptozy poprzez zwiększanie ekspresji białka p21, hamowanie cytoplazmatycznego białka cFLIP oraz generację wolnych rodników (150-153). Częściową remisję lub stabilizację choroby uzyskano u 4 z 12 pacjentów z nawrotową chorobą w badaniu I fazy z SAHA (154). W badaniu klinicznym fazy II inny inhibitor deacetyazy, MGCD0103, indukował odpowiedź u 5 z 7 chorych z nawrotowym HL, leczonych przednio HDTC+autoSCT (155).

Kolejną alternatywą leczenia HL może być zastosowanie leków immunomodulujących, takich jak talidomid czy lenalidomid. Swój efekt przeciwchłoniakowy uzyskują one między innymi przez modulujące działanie na komórki nacieku otaczającego komórki H/RS oraz poprzez hamowanie angiogenezy. Talidomid w skojarzeniu z winblastyną indukował 36% odpowiedzi w badaniu klinicznym fazy II przeprowadzonym u ciężko przeleczonych chorych na HL (156). Aktualnie trwają badania II fazy nad skutecznością lenalidomidu w HL.

PIŚMIENNICTWO

- Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M: ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl. 5): v168-171.
- 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: 776-783.
- Marafioti T, Hummel M, Foss HD et al.: Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating

- from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood* 2000; 95: 1443-1450.
4. Bargou RC, Leng C, Krappmann D et al.: High-level nuclear NF- κ B and Oct-2 is a common feature of cultured Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *Blood* 1996; 87: 4340-4347.
 5. Emmerich OF, Meiser M, Hummel M et al.: Overexpression of I kappa B alpha without inhibition of NF- κ B activity and mutations in the I kappa B alpha gene in Reed-Sternberg cells. *Blood* 1999; 94: 3129-3134.
 6. Jungnickel B, Staratschek-Jox A, Brauningner A et al.: Clonal deleterious mutations in the *ixbx* gene in the malignant cells in Hodgkin's lymphoma. *Journal of Experimental Medicine* 2000; 191: 395-401.
 7. Krappmann D, Emmerich F, Kordes U et al.: Molecular mechanisms of constitutive NF- κ B/Rel activation in Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *Oncogene* 1999; 18: 943-953.
 8. Schmitz R, Hansmann ML, Bohle V et al.: TNFAIP3 (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma. *Journal of Experimental Medicine* 2009; 206: 981-989.
 9. Montesinos-Rongen M, Roers A, Küppers R et al.: Mutation of the p53 gene is not a typical feature of Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Blood* 1999; 94: 1755-1760.
 10. Joos S, Menz CK, Wrobel G et al.: Classical Hodgkin lymphoma is characterized by recurrent copy number gains of the short arm of chromosome 2. *Blood* 2002; 99: 1381-1387.
 11. Kupper M, Joos S, von Bonin F et al.: MDM2 gene amplification and lack of p53 point mutations in Hodgkin and Reed-Sternberg cells: results from single-cell polymerase chain reaction and molecular cytogenetic studies. *Br J Haematol* 2001; 112: 768-75.
 12. Joos S, Kupper M, Ohl S et al.: Genomic imbalances including amplification of the tyrosine kinase gene JAK2 in CD30+ Hodgkin cells. *Cancer Res* 2000; 60: 549-552.
 13. Martin-Subero JI, Gesk S, Harder L et al.: Recurrent involvement of the REL and BCL11A loci in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; 99: 1474-1477.
 14. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A et al.: The classical Hodgkin's lymphoma micro environment and its role in promoting tumor growth and immune escape. *Journal of Pathology* 2010; 221: 248-263.
 15. Aldinucci D, Pinto A, Gloghini A, Carbone A: Chemokine receptors as therapeutic tools in Hodgkin lymphoma: CCR4 and beyond. *Blood* 2010; 115: 746-747.
 16. Poppema S: Immunobiology and pathophysiology of Hodgkin lymphomas. *Hematology American Society of Hematology Education Program* 2005; 231-238.
 17. Merluzzi S, Frossi B, Gri G et al.: Mast cells enhance proliferation of B lymphocytes and drive their differentiation toward IgA-secreting plasma cells. *Blood* 2010; 115: 2810-2817.
 18. Molin D, Fischer M, Xiang Z et al.: Mast cells express functional CD30 ligand and are the predominant CD30L-positive cells in Hodgkin's disease. *British Journal of Haematology* 2001; 114: 616-623.
 19. Aldinucci D, Lorenzon D, Olivo K et al.: Interactions between tissue fibroblasts in lymph nodes and Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1731-1739.
 20. Doussis-Anagnostopoulou IA, Talks KL, Turley H et al.: Vascular endothelial growth factor (VEGF) is expressed by neoplastic Hodgkin-Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *J Pathol* 2002; 197: 677-683.
 21. Teofilii L, Di Febo AL, Pierconti F et al.: Expression of the c-met proto-oncogene and its ligand, hepatocyte growth factor, in Hodgkin disease. *Blood* 2001; 97: 1063-1069.
 22. Kapp U, Yeh WC, Patterson B et al.: Interleukin 13 is secreted by and stimulates the growth of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *J Exp Med* 1999; 189: 1939-1946.
 23. Jundt F, Anagnostopoulos I, Forster R et al.: Activated Notch1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in Hodgkin and anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2002; 99: 3398-3403.
 24. Al-Shamkhani A: The role of CD30 in the pathogenesis of haematopoietic malignancies. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 355-359.
 25. Zheng B, Fiumara P, Li YV et al.: MEK/ERK pathway is aberrantly active in Hodgkin disease: a signaling pathway shared by CD30, CD40, and RANK that regulates cell proliferation and survival. *Blood* 2003; 102: 1019-1027.
 26. Fazilleau N, Mark L, McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG: Follicular helper T cells: lineage and location. *Immunity* 2009; 30: 324-335.
 27. Piccaluga PP, Agostinelli C, Gazzola A et al.: Pathobiology of Hodgkin lymphoma. *Adv Hematol* 2011; 2011: 920898.
 28. Foyil KV, Bartlett NL: Anti-CD30 antibodies for Hodgkin lymphoma. *Current Hematol Malignancy Rep* 2010; 5: 140-147.
 29. Falini B, Pileri S, Stein H et al.: Variable expression of leukocyte-common (CD45) antigen in CD30 (Ki1)-positive anaplastic large-cell lymphoma: implications for the differential diagnosis between lymphoid and nonlymphoid malignancies. *Human Pathol* 1990; 21: 624-629.
 30. Chittal S: Epithelial membrane antigen in hematolymphoid neoplasms a review. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology* 1997; 5: 203-215.
 31. Watanabe K, Yamashita Y, Nakayama A et al.: Varied B cell immunophenotypes of Hodgkin/Reed-Sternberg cells in classic Hodgkin's disease. *Histopathology* 2000; 36: 353-361.
 32. Tzankov A, Krugmann J, Fend F et al.: Prognostic significance of CD20 expression in classical Hodgkin lymphoma: a clinicopathological study of 119 cases. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1381-1386.
 33. Tzankov A, Zimpfer A, Pehrs AC et al.: Expression of B-cell markers in classical Hodgkin lymphoma: a tissue microarray analysis of 330 cases. *Modern Pathology* 2003; 16: 1141-1147.
 33. 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: 848-853.
 34. Naresh KN, O'Connor GT, Soman CS et al.: A study of p53 protein, proliferating cell nuclear antigen, and p21 in Hodgkin's disease at presentation and relapse. *Human Pathology* 1997; 28: 549-555.
 35. Smolewski P, Robak T, Krykowski E et al.: Prognostic factors in Hodgkin's disease: multivariate analysis of 327 patients from a single institution. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1150-1160.
 36. Leonicini L, Spina D, Nyong'o A et al.: Neoplastic cells of Hodgkin's disease show differences in EBV expression between Kenya and Italy. *Int J Cancer* 1996; 65: 781-784.
 37. Diehl V, Thomas RK, Re D: Part II: Hodgkin's lymphoma – diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 2004; 5: 19-27.
 38. 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: 1630-1636.
 40. Press OW, LeBlanc M, Lichter AS 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: 4238-4244.
 41. Engert A, Franklin J, Eich HT 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: 3495-3502.
 42. Nogova L, Reineke T, Eich HT et al.: Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16: 1683-1687.
 43. Raemaekers J, Kluijn-Nelemans H, Teodorovic et al.: The achievements of the EORTC Lymphoma Group. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer* 2002; 38 (suppl.): 107-113.
 44. Longo DL, Young RC, Wesley M et al.: Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1295-1306.
 45. 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: 739-746.

46. Diehl V, Thomas RK, Re D: Part II: Hodgkin's lymphoma – diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 2004; 5: 19-27.
47. Engert A, Franklin J, Eich HT et al.: Two cycles of ABVD plus extended field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early-favourable Hodgkin lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3495-3502.
48. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L et al.: Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2000-2005.
49. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N et al.: Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3128-3135.
50. Hagenbeek A, Eghbali H, Ferme´ C et al.: Three cycles of MOPP/ABV M/A hybrid and involved-field irradiation is more effective than subtotal nodal irradiation (STNI) in favorable supradiaphragmatic clinical stages (CS) I-II Hodgkin's disease (HD): Preliminary results of the EORTC-GELA H8-F randomized trial in 543 patients. *Blood* 2000; 96: 575a; 2472.
51. Engert A, Plutschow A, Eich HT et al.: Reduced treatment intensity in patients with early stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640-652.
52. Borchmann P, Diehl V, Goergen H et al.: Dacarbazine is an Essentials component of ABVD in the treatment of early favourable Hodgkin lymphoma: results of the second interim analysis of the GHSG HD13 trial. *Haematologica* 2010; 95 (suppl): 473: Abstract 1146.
53. 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: 4634-4642.
54. Straus DJ, Portlock CS, Qin J et al.: Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood* 2004; 104: 3483-3489.
55. Canellos GP, Abramson JS, Fisher DC et al.: Treatment of favorable, limited-stage Hodgkin's lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiation therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1611-1615.
56. Herbst C, Rehan FA, Skoetz N et al.: Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2: CD007110.
57. Borchmann P, Engert A, Plutschow A et al.: Dose-intensified combined modality treatment with 2 cycles of BEACOPPescalated followed by 2 cycles of ABVD and involved field radiotherapy (IF-RT) is superior to 4 cycles of ABVD and IF-RT in patients with early unfavourable Hodgkin Lymphoma (HL): an analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 trial. *Blood* 2008; (ASH Annual Meeting Abstracts); 112: Abstract 367.
58. Eich HT, Diehl V, Gorgen H et al.: Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4199-4206.
59. Noordijk E, Carde P, Hagenbeek A: Combination of radiotherapy and chemotherapy is advisable in all patients with clinical stage I-II Hodgkin's disease. Six-year results of the EORTC-GPMC controlled clinical trials 'H7-VF,' 'H7-F' and 'H7-U'. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 173.
60. Engert A, Schiller P, Jostig 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 unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3601-3608.
61. Noordijk EM, Thomas J, Fermč C, van't Veer MB et al.: EORT-GE-LA, Intermediate stage: early unfavourable supradiaphragmatic disease: 6xABVD+IF-RT vs 4XABVD+IF-RT. 6th International Symposium of Hodgkin's Lymphoma Cologne, Germany, 8-21 September 2004. Abstract
62. Diehl V, Brillant C, Engert A et al.: Intermediate stage: intensification of CT and concomitant reduction of RT: interim analysis of HD 11 trial of GHSG. 6th International Symposium of Hodgkin's Lymphoma Cologne, Germany, 8-21 September 2004. Abstract 65.
63. Longo DL, Young RC, Wesley M et al.: Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1295-1306.
64. 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: 739-746.
65. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL et al.: A 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: 607-614.
66. Evens AM, Cilley J, Ortiz T et al.: G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol* 2007; 137: 545-552.
67. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM et al.: Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7614-7620.
68. 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: 607-614.
69. Andreas E, Franklin J, Diehl V. Long-term follow-up of BEACOPP escalated chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma on behalf of the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2007; 110: 70a; Abstract 211.
70. Engert A, Diehl V, Franklin J et al.: Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4548-4554.
71. Gordon LI, Hong F, Fisher RI et al.: A randomized phase III trial of ABVD vs. Stanford V +/- radiation therapy in locally extensive and advanced stage Hodgkin lymphoma: An intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *Blood* 2010; 116: 415, (abstr. 6).
72. Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-1514.
73. Moccia MA, Donaldson J, Chhanabhai M et al.: The International Prognostic Factor Project Score (IPS) in advanced stage Hodgkin lymphoma has limited utility in patients treated in the modern era. *Blood* 2009; 114: Abstract 1554.
74. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U et al.: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group. Involved field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2396-2406.
75. Ng AK, Mauch PM: Late complications of therapy of Hodgkin's disease: prevention and management. *Curr Hematol Rep* 2004; 3: 27-33.
76. Diehl V, Sextro M, Franklin J et al.: Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease: Report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 776-783.
77. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K et al.: European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte Predominant Hodgkin Disease: Histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000; 96: 1889-1899.
78. Pellegrino B, Terrier-Lacombe MJ, Oberlin O et al.: Lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic abstinence after initial lymph node resection—a study of the French Society of Paediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2003; 15: 2948-2952.

79. Borchmann P, Tremel JF, Hansen H, et al.: The human anti-CD30 antibody 5F11 shows in vitro and in vivo activity against malignant lymphoma. *Blood* 2003; 102: 3737-3742.
80. Nogova L, Reineke T, Eich HT et al.: Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16: 1683-1687.
81. Nogova L, Reineke T, Brillant C et al.: Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 3: 434-439.
82. Bodis S, Kraus MD, Pinkus G et al.: Clinical presentation and outcome in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3060-3066.
83. Gallamini A, Rigacci L, Merli F et al.: The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006; 91: 475-481.
84. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al.: Early Interim 2-[18F] Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose positron emission tomography is prognostically superior to International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3746-3752.
85. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al.: FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52-59.
86. Advani R, Maeda L, Lavori P, et al.: Impact of positive positron emission tomography on prediction of freedom from progression after Stanford V chemotherapy in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3902-3907.
87. 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.
88. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al.: Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3746-3752.
89. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A et al.: Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood* 2007; 109: 905-909.
90. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al.: FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52-59.
91. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L et al.: Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006; 79: 270-277.
92. Radford J, O'Doherty M, Barrington S et al.: Results of the 2nd planned interim analysis of the RAPID trial (involved field radiotherapy versus no further treatment) in patients with clinical stages 1A and 2A Hodgkin lymphoma with a 'negative' FDG-PET scan after 3 cycles ABVD. *Blood* 2008; 112: Abstract 369.
93. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al.: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586.
94. von Tresckow B, Engert A: The role of autologous transplantation in Hodgkin Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2011; 6: 172-179.
95. Josting A, Rudolph C, Reiser M et al.: Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13: 1628-1635.
96. 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: 528-534.
97. Moskowitz C: An update on the management of relapsed and primary refractory Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 2004; 31: 54-59.
98. 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: 1051-1054.
99. Linch D, Winfield D, Goldstone 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: 1051-1054.
100. 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: 2065-2071.
101. Schmitz N, Sureda A, Robinson S: Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells after nonmyeloablative conditioning for Hodgkin's disease: indications and results. *Semin Oncol* 2004; 31: 27-32.
102. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al.: German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 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: 2065-2071.
103. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL et al.: Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007; 18: 1071-1079.
104. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M et al.: Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006; 106: 353-360.
105. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G et al.: An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 667-678.
106. Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD et al.: Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood* 2004; 104: 3797-3803.
107. Peggs KS, Hunter A, Chopra R et al.: Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005; 365: 1934-1941.
108. Sureda A, Robinson S, Canals C et al.: Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26: 455-462.
109. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al.: Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3746-3752.
110. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A et al.: Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood* 2007; 109: 905-909.
111. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al.: FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52-59.
112. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP: Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin Lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003; 290: 2831-2837.
113. Sherins RJ, DeVita VT Jr: Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. *Studies of men in remission after therapy. Ann Intern Med* 1973; 79: 216-220.

114. Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM et al.: Long-term follow up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med* 1981; 71: 552-556.
115. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE et al.: Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 182-192.
116. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M et al.: Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 971-980.
117. Horwich A, Swerdlow AJ: Second primary breast cancer after Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 2004; 9: 294-298.
118. Blayney DW, Longo DL, Young RC et al.: Decreasing risk of leukemia with prolonged follow-up after chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1987; 316: 710-714.
119. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM et al.: Late Effects Study Group. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4386-4394.
120. Borchmann P, Treml JF, Hansen H et al.: The human anti-CD30 antibody 5F11 shows in vitro and in vivo activity against malignant lymphoma. *Blood* 2003; 102: 3737-3742.
121. Leonard JP, Rosenblatt JD, Bartlett NL et al.: Phase II Study of SGN-30 (Anti-CD30 Monoclonal Antibody) in Patients with Refractory or Recurrent Hodgkin's Disease. *Blood* 2004; 104: Abstract 2635.
122. Bartlett NL, Younes A, Carabasi MH et al.: A phase 1 multidose study of SGN-30 immunotherapy in patients with refractory or recurrent CD30+ hematologic malignancies. *Blood* 2008; 111: 1848-1854.
123. Ansell SM, Horwitz SM, Engert A et al.: Phase I/II study of an anti-CD30 monoclonal antibody (MDX-060) in Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2764-2769.
124. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL et al.: cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* 2003; 102: 1458-1465.
125. Younes A, Forero-Torres A, Bartlett NL et al.: A novel antibody-drug conjugate, SNG-35 (Anti-CD30-Auristatin), induces objective responses in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: preliminary results of a phase I tolerability study. *Haematologica* 2007; 92: 64; abstract PO99bis.
126. Karin M, Yamamoto Y, Wang QM: The IKK NF-kappa B system: a treasure trove for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 17-26.
127. Mathas S, Lietz A, Janz M et al.: Inhibition of NF-kappaB essentially contributes to arsenic-induced apoptosis. *Blood* 2003; 102: 1028-1034.
128. Zheng B, Georgakis GV, Li Y et al.: Induction of cell cycle arrest and apoptosis by the proteasome inhibitor PS-341 in Hodgkin disease cell lines is independent of inhibitor of nuclear factor-kappaB mutations or activation of the CD30, CD40, and RANK receptors. *Clin Cancer Res* 2004; 109: 3207-3215.
129. Chen LF, Greene WC: Regulation of distinct biological activities of the NF-kappaB transcription factor complex by acetylation. *J Mol Med* 2003; 81: 549-57.
130. Pogge E, Boell B, Tawadros S et al.: The Human Anti-CD30 Antibody 5F11 Activates NF-kB and Sensitizes Lymphoma Cells to Bortezomib Induced Apoptosis. 46th Annual Meeting of American Society of Hematology, December 4-7, 2004, San Diego, USA. *Blood* 2004; 104: Abstract 3295.
131. Rosato RR, Almenara JA, Grant S: The histone deacetylase inhibitor MS-275 promotes differentiation or apoptosis in human leukemia cells through a process regulated by generation of reactive oxygen species and induction of p21CIP1/WAF1. *Cancer Res* 2003; 63: 3637-3645.
132. Rosato RR, Almenara JA, Grant S: The histone deacetylase inhibitor MS-275 promotes differentiation or apoptosis in human leukemia cells through a process regulated by generation of reactive oxygen species and induction of p21CIP1/WAF1. *Cancer Res* 2003; 63: 3637-3645.
133. Aron JL, Parthun MR, Marcucci G et al.: Depsipeptide (FR901228) induces histone acetylation and inhibition of histone deacetylase in chronic lymphocytic leukemia cells concurrent with activation of caspase 8-mediated apoptosis and down-regulation of c-FLIP protein. *Blood* 2003; 102: 652-658.
134. Ruefli AA, Ausserlechner MJ, Bernhard D et al.: The histone deacetylase inhibitor and chemotherapeutic agent suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) induces a cell-death pathway characterized by cleavage of Bid and production of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10833-10838.
135. Yu C, Rahmani M, Conrad D et al.: The proteasome inhibitor bortezomib interacts synergistically with histone deacetylase inhibitors to induce apoptosis in Bcr/Ab1+ cells sensitive and resistant to STI571. *Blood* 2003; 102: 3765-3774.
136. Kelly WK, Richon VM, O'Connor O et al.: Phase I clinical trial of histone deacetylase inhibitor: suberoylanilide hydroxamic acid administered intravenously. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3578-3588.
137. Bleicher KH, Bohm HJ, Muller K, Alanine AI: Hit and lead generation: beyond high-throughput screening. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 369-378.
138. Levkau B, Garton KJ, Ferri N et al.: XIAP induces cell-cycle arrest and activates nuclear factor-kappaB: new survival pathways disabled by caspase-mediated cleavage during apoptosis of human endothelial cells. *Circ Res* 2001; 88: 282-290.
139. Ashkenazi A, Pai RC, Fong S et al.: Safety and antitumor activity of recombinant soluble Apo2 ligand. *J Clin Invest* 1999; 104: 155-162.
140. Bollard CM, Aguilar L, Straathof KC et al.: The generation and characterization of LMP2-specific CTLs for use as adoptive transfer from patients with relapsed EBV-positive Hodgkin disease. *J Immunother* 2004; 27: 317-327.
141. Bollard CM, Aguilar L, Straathof KC et al.: Cytotoxic T Lymphocyte Therapy for Epstein-Barr Virus+ Hodgkin's Disease. *J Exp Med* 2004; 200: 1623-1633.
142. Chapman AL, Rickinson AB, Thomas WA et al.: Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T lymphocyte responses in the blood and tumor site of Hodgkin's disease patients: implications for a T-cell-based therapy. *Cancer Res* 2001; 61: 6219-6226.
143. Roskrow MA, Suzuki N, Gan Y et al.: Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T lymphocytes for the treatment of patients with EBV-positive relapsed Hodgkin's disease. *Blood* 1998; 91: 2925-2934.
144. Rehwald W, Schulz H, Reiser M et al.: Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003; 101: 420-424.
145. Ekstrand BC, Lucas B, Horwitz SM et al.: Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003; 101: 4285-4289.
146. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al.: Rituximab in relapsed lymphocytoid predominant Hodgkin: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111: 109-111.
147. Horning SJ, Bartlett NL, Breslin S et al.: Results of a prospective phase II trial of limited and extended rituximab treatment in nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease (NLPHD). *Blood* 2007; 110: 198a; abstract 644.
148. Younes A FL, Goy A et al.: Results of rituximab plus ABVD in 65 newly diagnosed patients with classical Hodgkin lymphoma: Improvement of event free survival in all International Prognostic Score groups Presented at 48th American Society of Hematology Annual Meeting, December 9-12, 2006; Orlando, FL. Abstract Book 2006; 776a: Abstract 2742.
149. Bartlett NL: Modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 408-414.
150. Rosato RR, Almenara JA, Grant S: The histone deacetylase inhibitor MS-275 promotes differentiation or apoptosis in human leukemia cells through a process regulated by generation of reactive oxygen species and induction of p21CIP1/WAF1. *Cancer Res* 2003; 63: 3637-3645.
151. Aron JL, Parthun MR, Marcucci G et al.: Depsipeptide (FR901228) induces histone acetylation and inhibition of histone deacetylase

- lase in chronic lymphocytic leukemia cells concurrent with activation of caspase 8-mediated apoptosis and down-regulation of c-FLIP protein. *Blood* 2003; 102: 652-658
152. Ruefli AA, Ausserlechner MJ, Bernhard D et al.: The histone deacetylase inhibitor and chemotherapeutic agent suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) induces a cell-death pathway characterized by cleavage of Bid and production of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10833-10838.
153. Yu C, Rahmani M, Conrad D et al.: The proteasome inhibitor bortezomib interacts synergistically with histone deacetylase inhibitors to induce apoptosis in Bcr/Abl+ cells sensitive and resistant to STI571. *Blood* 2003; 102: 3765-3774.
154. O'Connor OA, Heaney ML, Schwartz L et al.: Clinical experience with intravenous and oral formulations of the novel histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid in patients with advanced hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2006; 24: 166-173.
155. Younes A, Fanale M, Pro B et al.: A phase II study of a novel oral isotypeselective histone deacetylase (HDAC) inhibitor in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 441s: Abstract 8000.
156. Kuruvilla J, Song K, Mollee P et al.: A phase II study of thalidomide and vinblastine for palliative patients with Hodgkin's lymphoma. *Hematology* 2006; 11: 25-29.

otrzymano/received: 20.06.2012
zaakceptowano/accepted: 18.07.2012

Adres/address:
*Piotr Smolewski
Zakład Hematologii Doświadczalnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
WSS im. M. Kopernika
ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź
tel.: +48 (42) 689-51-91
e-mail: piotr_smolewski@wp.pl