



Title	ホジキンリンパ腫
Author(s)	伊丹, 純
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(5), p. 215-220
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17238
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

ホジキンリンパ腫

伊丹 純

国立国際医療センター放射線治療部

Current Status of Radiation Therapy —Evidence-based Medicine (EBM) of Radiation Therapy—

Hodgkin Lymphoma

Jun Itami

In the newly published WHO classification for tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues, Hodgkin's disease has been renamed Hodgkin lymphoma, which reflects the recent confirmation of its germinal center B-cell origin. In the classification, nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma has been added as a new entity with an excellent prognosis. For management of the disease, a risk-adapted classification is employed without staging laparotomy. In limited stages without risk factors, subtotal nodal irradiation with sophisticated techniques can cure more than 80% of patients. Multimodality therapy with chemo- plus radiotherapy can improve disease-free survival, but overall survival remains unchanged. In the intermediate stages with risk factors, chemo- plus radiotherapy is standard, with 3-4 cycles of ABVD and involved field irradiation. In advanced stages, chemotherapy plays a decisive role, with radiation therapy used as an adjuvant for bulky and/or slowly responding tumors. Long-term follow-up of cured Hodgkin patients has revealed increased incidences of solid malignancies and ischemic heart disease more than 15 years after therapy. Breast cancer and ischemic heart disease appear to be related to mantle irradiation, although sophisticated modern radiation therapy techniques are demonstrated to lower the incidence of these long-term morbidities. Meticulous radiation therapy remains the most effective tool for local control of Hodgkin lymphoma.

Research Code No.: 613

Key words: Hodgkin lymphoma, Radiation therapy, Late complication, Chemotherapy

Received Feb. 25, 2002

Department of Radiation Therapy and Oncology, International Medical Center of Japan

本論文は、日本医学放射線学会誌編集委員会が企画し、執筆依頼した。

別刷請求先
〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
国立国際医療センター放射線治療部
伊丹 純

はじめに

ホジキン病では、反応性の小リンパ球を背景にごくわずかな数のReed-Sternberg細胞(RS)やHodgkin細胞(H)などの異型細胞が存在するのみであり、長らくその悪性腫瘍としての本体が明確ではなかった。近年RSHの単一細胞の回収とそのDNA解析から、ホジキン病は単クローン性腫瘍疾患であり、多くの場合二次ろ胞中のB細胞に由来することが示された。2001年に刊行されたWHO分類¹⁾では、ホジキン病のリンパ球由来の確定をうけて、ホジキンリンパ腫(Hodgkin lymphoma, HL)の名称を採用した。HLの治療では、従来、Ann-Arbor病期分類²⁾に基づいてI, II期は放射線治療、III, IV期は化学療法で治療される傾向にあった。しかしながら、近年Ann-Arbor病期分類とともに他の予後因子も明らかとなり、より細分化されたりリスク群分けがされ、それぞれに放射線治療と化学療法の最適な組み合わせが模索されつつある。また、HLの長期生存者の集積につれ、HL治療に由来する晩期有害事象についても新たな知見が得られつつある。当論文では、これらのHL治療の新たな展開を展望する。HL放射線治療の技術的な側面に関しては、紙面の都合上割愛せざるを得ず、他書を参照されたい³⁾。

HLの病理分類(Fig)

2001年によりやく発刊されたWHO分類¹⁾では、従来使用されたRye分類のリンパ球優勢型HLが⁴⁾、nodular lymphocyte predominant HL (NLPHL)とlymphocyte-rich classical HL (LRCHL)とに二分される。その他の、nodular sclerosis classical HL (NSHL), mixed cellularity classical HL (MCHL), lymphocyte-depleted classical HL (LDHL)は従来のRye分類の通りである。NLPHLでは、classical HL (CHL)に特徴的なRSHを認めることは稀で、別名ポップコーン細胞と言われるlymphocytic and/or histiocytic cell (L&H細胞)が⁵⁾、反応性小リンパ球中に散在性に認められる。L&H細胞が腫瘍本体であり、免疫組織化学的にB細胞抗原CD20が陽性、免疫グロブリン重鎖および軽鎖が陽性であるのに対して、RSHに特徴的なCD30は陰性であり、病理学的にB細胞性リンパ

Rye分類	WHO分類	
Lymphocyte predominant	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	NLPHL
	Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma	LRCHL
Nodular sclerosis	Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma	NSHL
Mixed cellularity	Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma	MCHL
Lymphocyte depletion	Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma	LDHL
		Classical Hodgkin Lymphoma (CHL)

Fig HLの病理分類

腫に属することが診断可能である。L&H細胞のDNA解析からNLPHLは二次ろ胞中の中心芽細胞の段階の腫瘍化と推定されている。それに対して、CHLでは腫瘍本体であるRSHの出現が病理診断に必須であり、それはCD30陽性、免疫グロブリン陰性、CD20陰性で病理学的にはB細胞ないしはT細胞由来の確定が不可能である。RSHの単一細胞のDNA解析ではその大部分に免疫グロブリン遺伝子の再構成が認められるが、免疫グロブリン自体の産生はまったく認められない。大部分のCHLは、二次ろ胞中のB細胞に由来すると思われるが、そのように免疫グロブリンを産生しない細胞がアポトーシスに陥らずに生存し腫瘍化する原因としては、EBV感染やその他のDNA変異が関連している。

CHLでは、縦隔での巨大腫瘍を作ることが多いNSHLと腹部病変の存在頻度が高いMCHLが最も多くみられる。LDHLは、非常に稀である。従来LDHLと診断されていた多くのものは、未分化大細胞性リンパ腫などの非ホジキンリンパ腫であることが分かってきた。NLPHLやLRCHLは、上頸部リンパ節に初発することが多く一般的に予後良好である。NLPHLでは、再発を繰り返しても組織像の変化がみられず、救済治療後の予後も良好である。それに対してLRCHLでは再発がMCHLなどへの組織像の変化につながり予後不良となることもある⁴⁾。

HLを含む悪性リンパ腫の病理診断で臨床医にとって重要なのは、病理医との連携を密にし、悪性リンパ腫を疑う病変の生検にあたっては、できるだけ大きなリンパ節全体を摘出し、ホルマリンに固定することなく病理に提出することである。さらにリンパ節断面の押捺細胞診も行うとよい。組織の一部はフローサイトメトリーによる解析に提出する。わが国においては、HLの頻度は欧米の1/10程度と思われ、病理医にとっても遭遇する機会がそれほど多くはない。したがって、血液病理の専門家による診断がその確定には重要なこととなる。

HLの病期分類 (Table 1)

HLの病期分類には、長らくAnn-Arbor分類²⁾が用いられてきたが、Ann-Arbor分類では腫瘍量の記載がまったくない。近年HLにおける腫瘍量が予後に及ぼす影響が明らかとなりAnn-Arbor分類に腫瘍量の記載を追加したCotswold分類が採用された (Table 1)⁵⁾。巨大腫瘍の定義が明確化され、巨

大腫瘍を示す付加文字Xが追加された。II期ではHLに冒された領域数を付加する、III期を進展範囲により二つに分けるなどが大きな変更点である。

HLはリンパ節原発のことが大部分であり、節外臓器原発は稀である。さらに、HLは連続的に進展することが多く、特に頸部、縦隔、脾臓、傍大動脈、外腸骨、そけいなどの体中央部のリンパ節に限局し、腸間膜や上腕リンパ節などの末梢リンパ節が侵されることは少ない。したがって、その病期診断は比較的画一的である。胸部X線、頸部、胸部、腹部、骨盤CT、ガリウムシンチグラフィ、骨髄生検で十分な病期診断が確定することがほとんどである。HLの腹部臓器、特に脾臓への進展を確実に把握する画像診断がないことから、その治療指針の決定には開腹生検による病期 (pathological stage, PS) が長らく用いられてきた。近年では開腹生検によらない臨床病期 (clinical stage, CS) とその他の予後因子の組み合わせで治療指針を決定することが多い。

CS I 期II期HLのリスク因子 (Table 2)

CS I 期II期のHLでは、放射線治療単独または化学療法と放射線治療との併用療法が施行されることが多い。いずれにしても無再発生存率には相違があるものの、生存率には相違がないことは強調されなければならない⁶⁾。PS I 期II期症例で放射線治療後の再発に影響するリスク因子としては、腫瘍径やHLに冒された領域数などの腫瘍量を反映する因子が挙げられる。それに対して、腹部病変の診断能力がPSに比較して劣るCSでのI 期II期では、腫瘍量を反映する因子に加えて、その他の血清因子、年齢、組織型などがリスク因子として現出する。さまざまな臨床試験グループより種々なリスク因子が挙げられている (Table 2)。共通する因子としては、腫瘍量を反映する巨大縦隔腫瘍の有無およびHLに冒された領域数、B症状と赤沈値、年齢が挙げられる。CS I 期II期は、これらの予後因子の有無でlimited stageとintermediate stageに分けられる。CS III期IV期はadvanced stageとする。HL全体としてlimited stage, intermediate stage, advanced stageに三分して扱われる。

CS III期IV期のリスク因子 (Table 3)

advanced stage HLでは、存在するリスク因子の個数が無

Table 1 HLの病期分類

I期	単一のリンパ節領域またはリンパ様組織(脾臓, 胸腺, ワルダイエル輪)の病変, または単一の節外部位の病変 (Ie).
II期	横隔膜の同側の2カ所以上のリンパ節領域の病変 (II), 節外臓器または節外部位への連続して限局した進展を伴っていてもよい (IIe). 病変部位数を下付き数字で記載する
III期	横隔膜の両側のリンパ節領域またはリンパ様組織の病変
III ₁	脾臓, または脾門部リンパ節, 腹腔リンパ節, 門脈リンパ節の病変
III ₂	傍大動脈リンパ節, または腸骨リンパ節, 腸間膜リンパ節の病変
IV期	リンパ節病変の有無にかかわらず, 1つ以上の節外臓器または節外部位のびまん性または播種性の病変

1) 38°Cを超える熱発, 過去6カ月における10%を超える原因不明の体重減少, 夜間発汗のどれかがあればB, なければA.
 2) 開腹生検+脾摘が施行されていた場合, PS (pathological staging), 施行されていない場合CS (clinical staging)とする.
 3) 第5第6胸椎間で計測した胸郭横径の1/3を超える縦隔腫瘍, または10cmを超えるリンパ節(またはその集合)はXの下付き文字を記載する.

Table 2 CS I期II期HLの無再発生存率に対するリスク因子. リスク因子を持たないものがlimited stage HLとされる

DHSG HD10 ⁷⁾	巨大縦隔腫瘍 節外病変 全身症状なし(A)で赤沈 \geq 50mm, または 全身症状あり(B)で赤沈 \geq 30mm 3領域以上の病変
EORTC/GELA H8 ⁸⁾	年齢 \geq 50歳 全身症状なし(A)で赤沈 \geq 50mm, または 全身症状あり(B)で赤沈 \geq 30mm 4領域以上の病変
Stanford ⁹⁾	巨大縦隔腫瘍 全身症状あり(B) 巨大縦隔腫瘍 2カ所以上の節外病変
SWOG/CALGB ¹⁰⁾	巨大縦隔腫瘍 心嚢病変

Table 3 Advanced stage HLの無再発生存に影響を持つリスク因子

血清アルブミン値	< 4g/dl
ヘモグロビン	< 10.5g/dl
性別	男性
病期	IV期
年齢	\geq 45歳
白血球数	\geq 15000/mm ³
リンパ球数	< 600/mm ³
またはリンパ球分画	< 8%

再発生存率とともに生存率を左右する. Hasencleverらは, 化学療法で治療された4,695例のadvanced stage HLの多変量解析からリスク因子を導き出し, 五つ以上のリスク因子がある場合5年無再発生存率は42%となり(5年生存率56%), リスク因子の数が一つ減るごとに約8%ずつ5年無再発生存率が向上することを示した¹¹⁾. リスク因子を5個以上保有するような予後不良群では, ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, DTIC)などの通常化学療法よりdose intensityの高い化学療法の適応も考慮される. しかしながらリスク因子を5個以上もつ予後不良群に分類されるものは, advanced stage HL全体のわずか7%にすぎず, その生存率も同様な病期の非ホジキンリンパ腫に比較すれば圧倒的に良好である. 一般的にadvanced stage HLでは予後不良群に対しても初回治療からの超大量化学療法+幹細胞移植は考慮されないことが多い.

limited stage HLの治療

CS I期II期で, Table 2に示したリスク因子を持たないHL

をlimited stageとする. この群のHLの標準的治療は, 従来マントル照射(MRT)と傍大動脈+脾臓照射(PA+SpRT)を組み合わせたsubtotal lymphoid irradiation (STLI)とされてきた. STLIにより80~90%の5年無再発生存率が得られる. さらにlimited stage症例のうちMRTのみで治療可能な症例群を抽出できれば, STLIによる腹部有害事象を防止でき, 全治療期間の短縮も図れる. EORTC-H7では, very favorable という症例群を定義し(Table 4)MRTのみで治療したが6年無再発生存率は73%にすぎなかった¹²⁾. それに対して, limited stageでかつ開腹生検を行い腹部病変がないものでは, MRTのみで80~90%の5年無再発生存が得られ, STLIとMRTのみで治療されたものに無再発生存率の差がない^{13), 14)}.

このようなlimited stageの症例に対しても放射線治療と化学療法の併用療法が施行されることが多くなっている. 化学療法を併用する理由としては次のような論点が挙げられる. 1)化学療法と放射線治療を併用することにより, STLI単独治療に比較して無再発生存率の向上がみられる. EORTCのH8では, STLIと3サイクルの化学療法+in-

volved field radiation (IFRT)の4年無再発生存率は、それぞれ77%と99% ($p < 0.001$), 4年生存率はそれぞれ96%と99% ($p = 0.67$)であった。STLI単独治療後の再発症例は化学療法により救済することが可能であり、結局生存率では両者に差がみられないのである⁸⁾。2)後述するHL治療後15~20年後に出現する晩期障害が明らかとなり、それを防止するため照射野を限局化し線量を減少させるために化学療法を併用する。3)米国のpatterns of care studyでも示されたように施設間の技術的格差が治療成績の低下につながり¹⁵⁾、化学療法によりこの治療成績低下を防ぐことができる。

limited stageでの最適な併用化学療法の種類、最適投与量、最適な放射線治療照射野、線量はいまだ確定していない。多くの臨床試験では、化学療法施行後の30~40Gy程度のIFRTが十分な治療であることが示されている。換言すれば化学療法が、照射野外の顕微鏡的病変を制御できたということであるが、そのためには、3サイクルのABVD、ないしはそれに準じたレジメンで十分である^{8)-10), 12), 14)}。しかし、retrospectiveな解析では2サイクルの化学療法で十分であるとされている。GHSGのHD10により、limited stageのHLに対して2サイクルのABVDが十分であるか、さらに同時にIFRTの線量は20Gyで十分か否かも検討されている⁷⁾。Connorsは、現時点のlimited stage HLの一般的な治療法として2サイクルのABVD後に30Gy程度のIFRTを施行するのが適切な治療であろうとしている¹⁶⁾。

intermediate stage HLの治療

CS I期II期でTable 2に示されたリスク因子を持つHLがintermediate stageとされる。このHLでは、初回治療から化学療法を併用したものの生存率が若干高くなる傾向がある^{12), 14)}。したがって、intermediate stage HL治療の基本は放射線治療と化学療法の併用療法である。化学療法は最低でもABVD程度のdose intensityを持つレジメンを選択すべきであり、それ以下のdose intensityのレジメンでは治療成績は悪化する¹²⁾。多くの臨床試験では、ABVD、ないしはそれに準じたレジメンで4~6サイクルが施行されている。GHSG HD5¹⁷⁾やEORTC H8U¹⁸⁾の結果4サイクルで十分であり、90%以上の無再発生存率が得られることが示された。化学療法に組み合わせる放射線治療としては、STLIの必要はなくIFRTで十分である。さらに、IFRTの線量を20Gyまで遞減可能かどうかGHSG HD11¹⁷⁾で解析されつつある。さらに同試験ではABVD以上にdose intensityを増加させたBEACOPP (Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisone)の施行が予後の向上につながるかどうかも検討されている⁷⁾。Hoppeらは、巨大縦隔腫瘍を呈するintermediate stageでは4サイクルのABVDが必要であるのに対して、それ以外の予後不良因子を持つ症例では3サイクルのABVDで十分であろうとしている¹⁹⁾。以上より、現時点でのintermediate stage

Table 4 EORTC H7のvery favorableの定義

CSI
40歳未満
B症状なくESR50mm未満
女性
LPHLまたはNSHL
巨大縦隔腫瘍なし

の標準的治療は4ないし3サイクルのABVD施行後30Gy程度のIFRTを施行することであろう。

intermediate stageで化学療法拒否例に対してもSTLIを施行すれば60~70%の無再発生存が得られ、40歳以下の症例においては救済療法が有効であり生存率の低下もみられないことは銘記すべきであろう¹⁴⁾。

advanced stageの治療

advanced stageの治療の主体はABVDを中心とした化学療法である。最低でも6サイクル、完全寛解(complete remission, CR)獲得時よりさらに2サイクルの施行が必要とされている。BEACOPPやさらにdose intensityを高めたescalated BEACOPP, Stanford V²⁰⁾などの新たな化学療法も提唱されている。GHSG HD9によればBEACOPPではABVDを上回る3年無病生存率が報告されている(70%vs.79%)²¹⁾。

advanced stageのHLにおいて放射線治療の果たす役割はいまだ明確ではない。Loefflerらのmeta-analysisによれば放射線治療の有無は無再発生存率に影響しないとされている²²⁾。しかし、SWOGの無作為割付試験ではNSHLにおいては通常の化学療法後の20Gy程度のIFRTが無再発生存率を改善した²³⁾。以上のようにadvanced stage HLの治療における放射線治療の効果に関しては未解明の部分が多い。しかしながら、多くの臨床試験では6~8サイクルのABVD、ないしはそれに準じた化学療法後、巨大縦隔腫瘍や5cm以上のマスを形成した部位への30Gy程度のIFRTが施行されているのが現状である。

CRと画像診断

CRの概念は、1960年代後半に提唱され、HLにおいてはCRの獲得が治癒への必要条件とされ、CR率を向上させるためさまざまな化学療法が提唱されてきた。1980年代のCTの普及とともに胸部X線ではCRと考えられた症例で残存マスの存在が高い頻度で認められることとなった。HLでは線維成分が多く病変消失が遅滞するからである。CTなどで残存病巣が確認されることにより追加治療をすることが過治療になりかねない事態が現出したのである。このような臨床的にCRと考えられるのにもかかわらず画像診断上では残存マスを指摘されるものにCR(u) (uはuncertain)という概

念が、非ホジキンリンパ腫において提出された²⁴⁾。HLにおけるCR(u)の定義は明確ではないが、暫定的にその定義を援用することは可能である。また、PR以上の効果が認められる治療下でさらに2サイクルを施行して残存マスの縮小が認められないときはCR(u)と考えることもできる。このような残存マスのviabilityを評価する方法としてFDG-PETは非常に有用であることが示されている²⁵⁾。

HL治療後の晩期有害事象

HL治療後の長期追跡から、HL治療後15年を過ぎるとHL以外の原因で死亡するものがHLで死亡する患者数を上回ってくるのが判明した²⁶⁾。その大きな原因は、二次悪性腫瘍と心血管障害である。二次悪性腫瘍は急性非リンパ球性白血病(acute non-lymphocytic leukemia, ANLL)と固形がんに分けられる。HL治療後の死因中、ANLLの占める割合は5%程度、固形がんは10~15%程度と報告されている²⁶⁾。ANLLの発症はHL治療終了後5~10年でみられ、その後罹患率は低下していく。その原因としては化学療法、特にアルキル化剤が問題となる。ABVDではアルキル化剤を含まないためANLLが誘導されることがない。また、放射線治療は二次的ANLLの発症に寄与することはないと考えられている。固形がんはHL治療後15年以上の経過を経て発症し、20年以降もその罹患率は減少することがないことが示唆されている。臨床的に特に問題となるのは、乳がんと肺がんである²⁶⁾。特に乳がんはMRTの関与が濃厚に示唆され

ている。乳がんの罹患率はHL治療時に30歳以下の女性で有意に上昇する。またMRT線量が40Gy以上で乳がん発症のリスクが上昇することが示唆されている²⁶⁾。30歳以下の女性にMRTが施行された場合には、HL後5~10年以降は年1回程度のマンモグラフィなどによる乳房検診が推奨されている。このような乳がんの予後は通常の乳がんとの相違はない。肺がん発生もHL治療後10年以降問題となるが、MRTとともにMOPP療法も大きな原因とされている²⁷⁾。HL治療後の喫煙の継続は肺がん発生を劇的に増加させ、HL治療後の禁煙の励行は重要である。

HL治療5年以降心血管障害、特に心筋梗塞罹患率が増加する。30Gy以上の心臓への放射線治療が罹患率を増加させる。喫煙や高脂血症もその発生に大きく関連し、HL治療後のケアがここでも強調されなければならない²⁸⁾。

おわりに

近年、放射線治療、特にMRTによる二次発がんや心血管障害発生の増加をうけて放射線治療を最低限に抑え、化学療法の適応範囲をさらに広げようという大きな傾向がある。しかし、これらの晩期障害は1970年代以前の放射線治療により治療された患者で観察されたものである。最近の放射線治療の技術と精度の向上が晩期障害を抑えることも示されており、HLに対する最も強力な局所療法としての放射線治療の技術の向上がますます重要となっている。

文 献

1) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al (eds): Pathology & genetics. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2001

2) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al: Report of the committee on Hodgkin's disease staging procedures. Cancer Res 31: 1860-1861, 1971

- 3) 伊丹 純: ホジキン病の放射線治療. 臨床放射線 46: 1258–1268, 2001
- 4) 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* 17: 776–783, 1999
- 5) 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* 7: 1630–1636, 1989. Errata 8: 1602, 1990
- 6) Specht L, Gray RG, Clarke MJ, et al: Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol* 16: 830–843, 1998
- 7) Deutsche Hodgkin Studiengruppe: Studienprotokolle der primaertherapie HD10 fuer limitierte Stadien. Vers 1. 15. 04. 1998
- 8) Meerwaldt JH, Eghbali H, Ferme C, et al: Three cycles of MOPP/ABV hybrid and involved-field irradiation is more effective than subtotal nodal irradiation in favourable supradiaphragmatic clinical stages I-II Hodgkin's lymphoma: preliminary results of the EORTC-GELA H8-F randomized trial (#20931) in 543 patients. *Leukemia Lymphoma* 42 (Suppl.2): 12, 2001 (abst)
- 9) Horning HJ, Hoppe RT, Breslin S, et al: Limited (8 weeks) Stanford V chemotherapy and low-dose (30 Gy) modified involved field radiotherapy for limited stage Hodgkin's disease achieves high rates of cure: the Kaiser-Stanford G4 Study. *Leuk Lymph* 42 (Suppl. 2):13, 2001 (abst)
- 10) 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* 19: 4238–4244, 2001
- 11) Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 339: 1506–1514, 1998
- 12) Noordijk EM, Carde P, Hagenbeek A, et al: 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*, 39 (suppl):173, 1997 (abst)
- 13) Backstrand KH, Ng AK, Takvorian RW, et al: Results of a prospective trial of mantle irradiation alone for selected patients with early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 19: 736–741, 2001
- 14) Carde P, Burgers J, Henry-Amar M, et al: Clinical stages I and II Hodgkin's disease: A specifically tailored therapy according to prognostic factors. *J Clin Oncol* 6: 239–252, 1988
- 15) Hoppe RT, Hanlon AL, Hanks GE, et al: Progress in the treatment of Hodgkin's disease in the United States, 1973 versus 1983. *Cancer* 74: 3198–3203, 1994
- 16) Connors JM: Hodgkin's lymphoma-treatment of early stage favorable and unfavorable disease: What should be recommended outside of clinical trials? *Leukemia Lymphoma* 42 (Suppl. 2):11, 2001 (abst)
- 17) Loeffler M, Diehl V, Pfreundschuh M, et al: Dose-response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 15: 2275–2287, 1997
- 18) Cosset JM, Ferme C, Eghbali H, et al: MOPP/ABV hybrid and irradiation in unfavorable supradiaphragmatic clinical stages I-II Hodgkin's lymphoma: preliminary results of the EORTC-GELA H8-U randomized trial (#20931) in 995 patients. *Leukemia Lymphoma* 42 (Suppl.2):12, 2001 (abst)
- 19) Hoppe RT, Cosset JM, Santoro A, et al: Treatment of unfavorable prognosis, stage I-II Hodgkin's disease, in Hodgkin's disease (ed by Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, et al), pp.459–481, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999
- 20) Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al: Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 20: 630–637, 2002
- 21) Diehl V, Franklin J, Paulus U, et al: BEACOPP chemotherapy improves survival, and dose escalation further improves tumour control in advanced stage Hodgkin's disease: GHSG HD9 results. *Leuk Lym* 42 (Suppl 2)16, 2001 (abst)
- 22) Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, et al: Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol* 16: 828–829, 1998
- 23) Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S, et al: Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. A Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med* 120: 903–912, 1994
- 24) Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 17: 1244–1253, 1999
- 25) Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, et al: Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Brit J Haematol* 115: 793–800, 2001
- 26) Hoppe RT: Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol* 8 (Suppl 1):115–118, 1997
- 27) Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Allerton R, et al: Lung cancer after Hodgkin's disease: A nested case-control study of the relation to treatment. *J Clin Oncol* 19: 1610–1618, 2001
- 28) Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R, et al: Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 46: 51–62, 1998