



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

Diretrizes Assistenciais

Linfoma de Hodgkin

Versão eletrônica atualizada em
Novembro - 2008

LINFOMA DE HODGKIN

I. Classificação Histológica:

É dividido em duas entidades com comportamento clínico e biológico distintos. 1) Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocitária Nodular (LH PLN)

2) Linfoma de Hodgkin Clássico, que compreende 4 subtipos: Esclerose Nodular (EN) (tipos 1 e 2), Celularidade Mista (CM), Rico em linfócitos (RL) e Depleção Linfocitária (DL)¹.

Segue a Tabela 1 com as principais diferenças clínico-laboratoriaisⁱⁱ.

Tabela 1.

| Características | LH Clássico | LH PLN |
|---------------------------|---|---|
| Frequência | 95% | 5% |
| Sexo Masculino | 70% (CM), 50% (EN) | 70% |
| Distribuição | Bimodal | 30-50 anos |
| Áreas envolvidas | Cervical (75%), mediastino, axilar e para-aórtica | Gânglios periféricos |
| Estadio | II-IV | I-II |
| Sintomas B | 40-60% | <20% |
| Curso clínico | agressivo | indolente, recaídas tardias |
| Progressão LNH B | <1% | 3-5% |
| Células de Reed-Sternberg | Clássica | “popcorn” cells, L&H* |
| Imunohistoquímica | CD15+/-, CD30+, CD20+/-, CD45-, LMP1 +/- | CD15-, CD30-, CD20+, CD79a+, CD45+, BCL6+ |
| EBV ** | POSITIVO 75% CM e 10-40% EN | NEGATIVO |

* Células L&H: Linfócitos e/ou histiócitos – Células de Reed-Sternberg variante

**EBV: Vírus Epstein-Barr.

II. Estadiamento Ann Arbor / Modificado Cotswolds^{iii,iv}

- Estádio I: Envolvimento de uma cadeia ganglionar ou estrutura linfóide (baço, timo, anel de Waldeyer) ou sítio extralinfático (IE);
 - Estádio II: envolvimento de duas ou mais cadeias ganglionares localizadas no mesmo lado do diafragma, que pode ter contigüidade com um local extralinfático (IIE);
 - Estádio III: envolvimento de gânglios linfáticos em ambos os lados do diafragma, que pode estar associado a um local extralinfático (IIIE) ou envolvimento do baço (IIIS), ou ambos (IIIES);
 - Estádio IV: envolvimento disseminado de um ou mais órgãos extralinfáticos, ou ainda envolvimento de um local extralinfático com envolvimento ganglionar à distância.
- A, sem sintomas sistêmicos.
 - B, apresenta sintomas sistêmicos (febre, sudorese profusa noturna, perda de peso de mais de 10%).
 - X quando a massa ganglionar é superior a 10 cm ou ocupa um diâmetro superior a um terço da caixa torácica (p. ex., ECIBX).

III. Exames Solicitados no Diagnóstico (NCCN)^v:

- Laboratoriais: hemograma, VHS, DHL, albumina, perfil hepático e renal.
- Sorologias: HIV, Hepatites B e C*.
- Imagem: Tomografias com contraste (cervical, tórax, abdome e pelve)
- PET SCAN ou Cintilografia Galio 67.
- Biópsia de medula óssea bilateral: estadios IB-IIB, III e IV. Não é necessário realizar biópsia de medula óssea nos estádios IA ou IIA.
- Ecocardiograma: Nos protocolos ABVD ou BEACOPP.
- B-HCG para mulheres em idade fértil.

*O NCCN (National Comprehensive Cancer Network) não recomenda a realização de sorologias para hepatites B e C. Nós recomendamos neste protocolo por tratar-se de doença endêmica no nosso meio e da eventual necessidade de transfusão durante o tratamento.

IV. Índices Prognósticos:

Doença Localizada

Na América do Norte é considerada doença limitada pelo Grupo de Estudo Cooperativo, os estadios I e IIA, na ausência de doença Bulky. O NCCN só considera a presença de doença Bulky como fator de mau prognóstico no guideline para doença localizada.

Estes pacientes de baixo risco com estadió clínico (I e IIA) na ausência de doença Bulky podem receber um tratamento menos intensivo. Pacientes com estadió clínico IIB ou que apresente doença Bulky devem ser tratados com o mesmo protocolo para doença avançada.

Fatores de Prognóstico Desfavorável na DH localizada*

| EORTC^{vi} | GHS^{vii} |
|--------------------------------------|--|
| Presença de grande massa mediastinal | Presença de grande massa mediastinal |
| VHS > 50 e sem sintomas B | VHS > 50 e sem sintomas B |
| VHS > 30 com sintomas B | VHS > 30 com sintomas B |
| Idade > 50 anos | Presença de doença extraganglionar |
| Acima de 3 áreas ganglionares | Acima de 2 áreas ganglionares |
| | Envolvimento esplênico difuso ou mais de 5 lesões focais |

A presença de qualquer destes fatores indica pior prognóstico; EORTC = European Organization for the Research and Treatment of Cancer; GHS = German Hodgkin's Lymphoma Study Group; VHS = velocidade de hemossedimentação

Doença Avançada

Estudo multicêntrico com base em mais de 5 mil pacientes registrados no Banco de Dados Internacional de Doença de Hodgkin desenvolveu um escore prognóstico para doença avançada. O Escore Prognóstico foi definido com base no número de fatores prognósticos adversos presentes no diagnóstico. Sete fatores adversos foram identificados com impacto prognóstico semelhante: a presença de cada fator reduziu em aproximadamente 8% a sobrevida livre de progressão da doença em cinco anos. Os pacientes com até 3 fatores de risco apresentavam em relação aos pacientes com 4 ou mais fatores de risco uma sobrevida livre de progressão de 70 x 47% e sobrevida global de 83 x 59%^{viii}.

Fatores indicativos de um prognóstico desfavorável na DH avançada de acordo com o Score Prognóstico Internacional.

| |
|--|
| Albumina < 4 g/dl |
| Hemoglobina < 10,5 g/dl |
| Sexo masculino |
| Estádio IV |
| Idade ≥ 45 anos |
| Leucócitos ≥ 15.000/mm ³ |
| Linfócitos < 600/mm ³ ou < 8% dos leucócitos totais |

V. Protocolos de Tratamento:

O objetivo principal do tratamento no LH é:

- Doença limitada sem fatores de risco: redução da toxicidade tardia,
- Doença avançada ou com fatores de risco associados: controle da doença, já que a principal causa de óbitos nos primeiros 15 anos da doença é o próprio LH.

a) Doença Localizada Favorável (IA e IIA, sem doença Bulky):

Uma metanálise envolvendo 3.888 pacientes com DH limitada demonstrou que a terapia combinada (radioterapia e quimioterapia) foi superior à radioterapia isoladamente em relação à taxa de recidiva (15.8% v 32.7%; $P < .00001$)^{ix}.

A terapia combinada permitiu a redução da dose da radioterapia. Um estudo randomizado em pacientes com doença limitada comparou 4 ciclos de quimioterapia (ABVD) seguidos de radioterapia (campo limitado v estendido) e não encontrou diferença nos dois braços^x. Dois outros estudos H9F do EORTC e o HD10 do Grupo Alemão mostraram excelentes resultados preliminares com a terapia combinada, usando campo limitado e menores doses de radioterapia^{xi,xii}.

Com o objetivo de comparar o tratamento quimioterápico (ABVD) com estratégias que incluíssem a radioterapia no tratamento da doença limitada, o National Cancer Institute of Canadá (NCIC) e o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) conduziram um estudo randomizado com 399 pacientes. Numa mediana de seguimento de 4,2 anos a sobrevida livre de progressão foi superior no braço que incluía a radioterapia no tratamento ($P = .006$; 93% v 87). Não houve diferença na sobrevida livre de eventos ($P = .06$; 88% v 86%) ou na sobrevida global ($P = .4$; 94% v 96%)^{xiii}.

O NCCN recomenda nos estádios limitados, sem doença bulky, 4 ciclos de ABVD. Realizar reestadiamento após o quarto ciclo e terapia de consolidação com radioterapia na dose de 20 a 30Gy. Caso não for realizada radioterapia e o paciente encontra-se em remissão após o quarto ciclo, deverão ser realizados mais dois ciclos de quimioterapia (ABVD).

PROTOCOLO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN DOENÇA DE HODGKIN LIMITADA SEM FATORES DE RISCO

- 4 CICLOS DE ABVD
- REESTADIAMENTO APÓS O QUARTO CICLO
- REMISSÃO COMPLETA APÓS O QUARTO CICLO:
 - RADIOTERAPIA DE CAMPO LIMITADO (20-30Gy), OU
 - 2 CICLOS ADICIONAIS DE ABVD

ABVD D1 E D15

| | |
|---------------|-----------------------|
| Doxorrubicina | 25 mg/m ² |
| Bleomicina | 10 mg/m ² |
| Vimblastina | 6 mg/m ² |
| Dacarbazina | 375 mg/m ² |

b) Doença Localizada Desfavorável (I e II Bulky):

O Grupo Alemão no estudo HD11 comparou o protocolo ABVD versus BEACOPP e a dose de radioterapia (20Gy v 30Gy) no grupo com doença limitada e prognóstico desfavorável. A análise interina do estudo incluiu 1.300 pacientes com uma mediana de observação de mais de 40 meses e não observou diferença em relação à sobrevida global ou livre de falência de tratamento entre os dois protocolos de quimioterapia ou na dose de radioterapia.

PROTOCOLO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN DOENÇA DE HODGKIN LIMITADA PROGNÓSTICO DESFAVORÁVEL

- 4 CICLOS DE ABVD

- REESTADIAMENTO APÓS O QUARTO CICLO

- REMISSÃO COMPLETA APÓS O QUARTO CICLO:

- 2 CICLOS ADICIONAIS DE ABVD, E
- RADIOTERAPIA DE CAMPO LIMITADO (30-36Gy)

-REMISSÃO PARCIAL APÓS O QUARTO CICLO:

- 2 CICLOS ADICIONAIS DE ABVD, E
- REESTADIAMENTO APÓS O SEXTO CICLO, SE ESTIVER EM REMISSÃO COMPLETA, FARÁ RADIOTERAPIA DE CAMPO LIMITADO DE CONSOLIDAÇÃO (30-36Gy).
- SE MANTIVER MASSA RESIDUAL, CONSIDERAR PET-CT E/OU BIÓPSIA.
- SE MANTIVER DOENÇA APÓS O SEXTO CICLO CONSIDERAR TERAPIA DE RESGATE E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA AUTÓLOGO.

C) Doença extensa (IB e II B, sem bulky, IIIA, IIIB ou IV):

A DH extensa era considerada fatal até o desenvolvimento do MOPP por De Vita e cols, no início dos anos 70, atingindo 84% de taxa de resposta completa e 66% destes estavam vivos e sem doença após 10 anos^{xiv}. O ABVD foi desenvolvido na Itália, por Bonadonna e cols para o tratamento de pacientes resistentes ao MOPP^{xv}. O Grupo CALGB em um estudo prospectivo randomizado comparou o MOPP com o ABVD e o MOPP/ABVD. A taxa de resposta completa foi superior com os esquemas ABVD 82% e MOPP/ABVD 83% em relação ao MOPP 67% (P=0.006). A sobrevida global em 5 anos foi de

66% no MOPP, 73% ABVD e 75% MOPP/ABVD (P=0.28). O esquema ABVD apresentou menor mielotoxicidade em relação ao MOPP ou MOPP/ABVD^{xvi}. O Intergroup realizou um estudo para comparar o ABVD com o MOPP/ABV, com 856 pacientes. Não houve diferença estatística em relação às taxas de remissão completa 76% e 80%, sobrevida livre de falha em cinco anos 63% e 66%, e sobrevida global em cinco anos 82% e 81% para o ABVD e o MOPP/ABV, respectivamente. Entretanto, o MOPP/ABV apresentou maior toxicidade pulmonar e hematológica aguda, e mais casos de leucemia e mielodisplasia secundária, que levaram o estudo a ser fechado precocemente^{xvii}. Estes estudos estabeleceram o ABVD como o novo padrão no tratamento da DH avançada.

O Stanford V realizado em 12 semanas pode ser utilizado na doença avançada. Este protocolo elimina a procarbazina e usa menores doses cumulativas de doxorubicina, mecloretamina e bleomicina do que o ABVD. Foram incluídos 142 pacientes com doença avançada ou localmente extensa. O protocolo prevê a realização de radioterapia com 36 Gy em todas as áreas com massa superior a 5 cm. Numa mediana de seguimento de 5,4 anos a sobrevida livre de falha foi de 89% com uma sobrevida global de 96%. Nenhuma leucemia secundária foi observada^{xviii}.

O grupo alemão comparou COPP/ABVD com BEACOPP e BEACOPP dose intensificada. Foram elegíveis para o estudo 1201 pacientes com estágio IIB ou IIIA desfavorável ou estágios IIIB ou IV. A taxa de sobrevida livre de falha em 5 anos foi de 69% no COPP-ABVD, 76% no BEACOPP e 87% no BEACOPP intensificado (P<0.001). A taxa de sobrevida global foi de 83%, 88% e 91%, respectivamente (P=0.002 em comparação do COPP-ABVD com o BEACOPP intensificado). Após a quimioterapia, os pacientes recebem radioterapia na dose de 30 Gy sobre as áreas com doença maior ou igual a 5 cm, e 40 Gy sobre as áreas de doença residual. 70% dos pacientes receberam radioterapia^{xix}. O mais preocupante, entretanto, é o potencial oncogênico do tratamento: já ocorreram 14 casos de leucemia aguda no BEACOPP intensificado (ASCO 2007).

O papel da radioterapia na doença avançada ainda requer melhor avaliação. O EORTC avaliou o resultado da radioterapia de consolidação em 739 pacientes tratados com o esquema MOPP-ABV. Os pacientes que alcançaram resposta completa ao final da quimioterapia, não houve vantagem em adicionar radioterapia. A radioterapia beneficiou os pacientes que apresentaram remissão parcial ao final do sexto ciclo^{xx}.

Considerar a realização do PET-CT após o segundo ciclo de quimioterapia. Hutchings e cols analisaram o valor de PET-CT em 77 pacientes após o segundo ciclo de quimioterapia. O PET-CT positivo foi altamente preditivo de progressão ou doença extra-nodal^{xxi}.

PROTOCOLO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN DOENÇA DE HODGKIN AVANÇADA

- 4 CICLOS DE ABVD
- REESTADIAMENTO APÓS O QUARTO CICLO
- REMISSÃO COMPLETA APÓS O QUARTO CICLO:

- 2 CICLOS ADICIONAIS DE ABVD

-REMISSÃO PARCIAL APÓS O QUARTO CICLO:

- 2 CICLOS ADICIONAIS DE ABVD, E
- REESTADIAMENTO APÓS O SEXTO CICLO, SE ESTIVER EM REMISSÃO COMPLETA, FARÁ 2 CICLOS ADICIONAIS DE ABVD
- SE MANTIVER MASSA RESIDUAL, CONSIDERAR BIÓPSIA
- SE MANTIVER DOENÇA APÓS O SEXTO CICLO CONSIDERAR TERAPIA DE RESGATE E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA AUTÓLOGO.

-RADIOTERAPIA

- NA PRESENÇA DE DOENÇA BULKY: 30- 36 GY

d) Tratamento da Doença Refratária ou Recidivada

A quimioterapia em altas doses com resgate de células tronco hematopoéticas é a terapêutica de escolha. Com este tratamento, aproximadamente 50% dos pacientes quimio-sensíveis alcançam à cura^{xxii}. O grupo Alemão desenvolveu um escore prognóstico para doença recidivada. Numa análise multivariada os fatores de risco independente na recidiva foram: tempo para recidiva (≤ 12 meses vs ≥ 12 meses), estadiamento clínico (III ou IV) e anemia (homens <12 g/dL e mulheres < 10.5 g/dL). Em 5 anos, o tempo livre de segunda falência ao tratamento foi de aproximadamente 45%, 32% e 18% para os pacientes com escore prognóstico de 0-1, 2 e 3, respectivamente^{xxiii}.

O melhor esquema quimioterápico de resgate ainda é controverso. Não existe trabalho randomizado comparando a efetividade dos diversos esquemas de resgate. A tabela abaixo segue a comparação destes esquemas.

| Regime | Referência | Número pacientes | Taxa de resposta/ resposta completa | Mortalidade por toxicidade |
|------------|------------|------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Dexa- Beam | 22 | 144 | 81% / 27% | 5% |
| Mini-Beam | xxiv | 55 | 82% / 49% | 2% |
| ICE | xxv | 65 | 88% / 26% | 0% |
| DHAP | xxvi | 102 | 89% / 21% | 0% |
| ESHAP | xxvii | 22 | 73% / 41% | 5% |
| ASHAP | xxviii | 56 | 70% / 34% | 0% |
| GVD | xxix | 50 | 60% / 20% | 0% |
| GDP | xxx | 23 | 69% / 17% | 0% |

A escolha da quimioterapia de resgate deve ser baseada no potencial de induzir resposta com baixa toxicidade.

**PROTOCOLO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN
DOENÇA RECIDIVADA, PROGRESSIVA OU REFRATÁRIA:**

PROTOCOLO ICE (2 A 3 CICLOS)

| | |
|---------------------|--|
| ETOPOSIDA | 100 mg/m² EM 60 MIN D1 AO D3 |
| IFOSFAMIDA | 5 g/m² INFUSÃO 24 HORAS D2 |
| MESNA | 5 g/m² INFUSÃO 24 HORAS D2 |
| CARBOPLATINA | AUC 5 D2 |

TMO AUTÓLOGO

O condicionamento para o transplante de medula óssea compreende dois esquemas: BEAM (BCNU, etoposida, ara-C e melfalano) e CBV (ciclofosfamida, BCNU e etoposida). O esquema utilizado no nosso Serviço será o BEAM devido a menor toxicidade.

| QUIMIOTERÁPICOS | DOSE/DIA | DOSE TOTAL | DIAS CONDICIONAMENTO |
|------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| BCNU | 300 mg/m² | 300 mg/m² | D -6 |
| CITARABINA | 400 mg/m² | 1600 mg/m² | D -5, D-4, D-3, D-2 |
| VEPESIDE | 200 mg/m² | 800 mg/m² | D -5, D-4, D-3, D-2 |
| MELFALANO | 140 mg/m² | 140 mg/m² | D -1 |

e) Tratamento Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocitária Nodular

Estudos não randomizados em pacientes pediátricos sugerem que a estratégia “watch-and-wait” pode ser apropriada após cirurgia de linfadenectomia, principalmente nos pacientes que alcançam remissão completa após a cirurgia. O tratamento adicional com radioterapia ou quimioterapia reduziu as recidivas, porém não houve impacto na sobrevida^{xxx}.

Para adultos o tratamento de escolha neste subtipo será baseado no estadiamento clínico. Pacientes nos estadios IA ou IIA podem ser tratados com radioterapia de campo limitado ou regional^{xxxii}. Nos estadios IA ou IIA a observação pode ser considerada se o paciente não tolera radioterapia. O tratamento para doença avançada deve ser semelhante ao Linfoma de Hodgkin clássico. O grupo Francês mostrou prognóstico semelhante entre o LH Predominância Linfocitária Nodular e LH clássico sem massa mediastinal^{xxxiii}.

Rituximabe é uma opção terapêutica para os pacientes com estadiamento clínico III ou IV e que não são candidatos para quimioterapia^{xxxiv}.

ⁱ Jaffe E S, Harris N L, Stein H, Wardiman J W. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumors. 2001.

ⁱⁱ Spector N. Current approach to patients with Hodgkin’s disease. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(1):35-42

- ⁱⁱⁱ Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31:1860–1861.
- ^{iv} 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 [published erratum appears in *J Clin Oncol.* 1990 Sep;8(9):1602]. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1630–1636.
- ^v Hoppe R T et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Hodgkin Disease/Lymphoma. V.I. 2007.
- ^{vi} Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, Monconduit M, Thomas J, Burgers MJ et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993;11:2.258-2.272.
- ^{vii} Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:81-85.
- ^{viii} 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;339:1.506-1.514.
- ^{ix} Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. 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 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(3):830–843.
- ^x Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2835–2841.
- ^{xi} Noordijk EM, Thomas J, Fermé C, et al. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23[16S]:561S.
- ^{xii} Diehl V, Engert A, Mueller RP, et al. HD10: investigating reduction of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma. Interim analysis of a randomized trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2005;23[16S]:561S.
- ^{xiii} 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(21):4634–4642.
- ^{xiv} Longo DL, Young RC, Wesley M, Hubbard SM, Duffey PL, Jaffe ES et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986;4:1.295-1.306.
- ^{xv} Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer.* 1975;36:252–259.
- ^{xvi} Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327:1478-84
- ^{xvii} Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM 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.
- ^{xviii} Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:630-637.
- ^{xix} Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPPABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348(24):2386-95.
- ^{xx} Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003;348:2396-2406.
- ^{xxi} 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;107:52–9.

^{xxii} 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 Jun 15;359(9323):2065-71

^{xxiii} Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2002;20:221-230.

^{xxiv} Martin A, Fernandez-Jimenez MC, Caballero MD, et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 2001;113:161-171.

^{xxv} Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001;97:616-623.

^{xxvi} A. Josting, C. Rudolph, M. Reiser, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Annals of Oncology* 13: 1628-1635, 2002.

^{xxvii} Aparicio J, Segura A, Garcerá S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1999;10:593-595.

^{xxviii} Rodriguez J, Rodriguez MA, Fayad L, et al. ASHAP: a regimen for cyto-reduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. *Blood*. 1999;93:3632-3636.

^{xxix} Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson J, Friedberg JW, Zelenetz AD, Canellos GP. A phase I/II study of gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin for relapsed Hodgkin's disease: Preliminary results of CALGB 59804. *Proceedings ASCO*. 2003;22:567.

^{xxx} Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol*. 2003;14:1762-1767.

^{xxxi} Pellegrino B, Terrier-Lacombe MJ, Oberlin O, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic abstention after initial lymph node resection—a Study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2003;21:2948-2952.

^{xxxii} Schlembach PJ, Wilder RB, Jones D, et al. Radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *Cancer J*. 2002;8:377-383.

^{xxxiii} Feugier P, Labouyrie E, Djeridane M, et al. Comparison of initial characteristics and long-term outcome of patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at clinical stages IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus extended high-dose irradiation. *Blood*. 2004;104:2675-2681.

^{xxxiv} Rehwald U, 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 of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2003;101:420-424.