

A gyermekkori Hodgkin-lymphoma kezelési eredményei Magyarországon

Kovács Gábor, Müller Judit, Borgulya Gábor, Koós Rozália
és a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat*

Semmelweis Egyetem II. Gyermekklinika, Budapest

(*A központok vezetői: Kajtár P, Pécs, Massáth P, Szombathely, Nagy K, Miskolc, Kiss Cs, Debrecen, Bartyik K, Szeged, Magyarossy E, Bp. Heim P. Kh, Rényi I, Bp. I. Gyermekklin, Galántai I, Bp. Madarász Kh, Békési A, Bp. Bethesda Kh.)

A gyermekkori lymphomák a harmadik helyen állnak a gyermekkori malignitások között. Az Országos Gyermekonkológiai Hálózat 1971 óta működik Magyarországon, és azóta egységes elvek alapján történik a kezelés. A jelen összefoglaló tanulmányban az elmúlt 11 év (1988-1998) magyarországi eredményeit foglaljuk össze, összehasonlítva a nemzetközi (német) eredményekkel. A Hodgkin-lymphoma incidenciája a 0-15 éves korcsoportban a vizsgált periódusban átlagosan 7,1/1 000 000 gyermek/év volt (a non-Hodgkin-lymphomáé 7,5/1 millió/év). Mindez az összes gyermekkori tumoros eset 5,5%-át jelentette. A kezelés egységesen a német DAL-HD-82 és 90 alapján történt. A terápia stádiumtól függően 2-8 citosztatikus blokkból, majd ezt követő besugárzásból állt. A betegcsoport összesített túlélése a következőképpen alakult: 5 évnél $94,7 \pm 2,0\%$, 10 évnél $91,9 \pm 2,7\%$. Ezen adatok gyakorlatilag meg egyeznek a nemzetközi eredményekkel (Németországban az 5 éves túlélés 94%, a 10 éves túlélés 93%), mely a jól szervezett hálózatnak, az egységes szempontoknak és a nemzetközi protokolloknak köszönhető. Az utóbbi években, az autológ csontvelő-transzplantáció magyarországi elterjedésével várható, hogy az eredmények még tovább javíthatók. *Magyar Onkológia* 45:397-401, 2001

Lymphomas are the third most frequent malignancies in childhood. The Hungarian Pediatric Oncology Group was founded in 1971, and since then the same chemotherapeutic protocols have been used in the whole country. In this study we analyzed the data of childhood Hodgkin's lymphoma in Hungary in the last 11 years (1988-1998). We also compared our results with the international (German) data. The incidence of Hodgkin's lymphoma (0-15 years) was 7.1/1,000,000 child/year (the same for non-Hodgkin's lymphoma was 7.5/1,000,000/year); 5.5% of all pediatric malignancies in Hungary). The patients were treated according to the German DAL-HD-82 and 90 protocols. The therapy consisted of 2-6 cytostatic blocks, depending on the stage, followed by involved field irradiation. The overall survival was $94.7 \pm 2.0\%$ at 5 years and $91.9 \pm 2.7\%$ at 10 years. These results are very similar to the German data: 94% at 5 years and 93% at 10 years. The good results are due to the well organised network and the uniformed treatment. The results may be ameliorated by using autologous bone marrow transplantation. Kovács G, Müller J, Borgulya G, Koós R, and the Hungarian Pediatric Oncology Group. Treatment results of childhood Hodgkin's lymphoma in Hungary. *Hungarian Oncology* 45:397-401, 2001



Bevezetés

A gyermekkori malignitások között a lymphomák a 3. helyen állnak gyakoriságukat tekintve, a leukémiák és az agydaganatok után (1). Az összes gyermekkori lymphoma kb. fele a Hodgkin-kór.

A Hodgkin-lymphoma a jól gyógyítható malignus betegségek közé tartozik. Felnőttkorban is a stádiumtól függően 65-80%-os gyógyulás érhető

el (2, 3). Gyermekkorban a kezelési eredmények még ennél is jobbak (80-95%) (4-8). Recidiváló esetekben is jó gyógyulási eredmény érhető el. A figyelem így az utóbbi években a kezelés mellékhatásainak, a késői következményeknek a megelőzésére koncentrált. Másrészt az autológ csontvelő-transzplantáció, ill. a megaterápia + őssejt „rescue” egyre nagyobb térhódításával remény van arra, hogy az eddig kemoterápiára rosszul reagáló betegek egy része is meggyógyítható.

A jelen összefoglalóban a magyarországi eredményeket mutatjuk be. Elemeztük az országos regiszterben szereplő Hodgkin-kóros betegek adatait

Közlésre érkezett: 2001. június 27.

Elfogadva: 2001. augusztus 29.

Levelezési cím: Dr. Kovács Gábor,
SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika,
1094. Budapest, Tűzoltó u. 7-9.

a betegség kiterjedése, típusa, a kezelési protokollok szerint és összefoglaltuk a túlélési mutatókat.

Beteganyag

1988 és 1998 között összesen 189 új, 18 év alatti Hodgkin-kóros beteget tartottunk nyilván az országos gyermektumor regiszterben (1. táblázat). Ez évente 12-23 új beteget jelentett.

1. táblázat.
A Hodgkin-kóros betegek megoszlása

Incidencia	7,1/1 000 000 gyerek (n=140)
Gyermekekori tumorok	5 %-a
Fiú-lány arány	1,4:1
Átlagéletkor	11,8±3,6 év (2,5-18 év)
0-6 év	11,1 % (n=21)
7-14 év	60,3 % (n=114)
14 év felett	28,6 % (n=54)

2. táblázat: A betegség lokalizációja

	Hazai (%)	Nemzetközi (%)
Has	3,6	6
Mellkas	48	41
Nyak	44	49
Axilla	4,3	4

3. táblázat. A betegek beosztása a betegség stádiuma szerint

	Hazai (%)	Nemzetközi (%)
I.	20,2	25
II.	45,9	38
III.	31,7	23
IV.	2,2	14

4. táblázat. Szövettani besorolás

	Hazai (%)	Nemzetközi (%)
Lymphocyta predominancia	13	15
Nodularis sclerosis	43,2	55
Kevert sejtes	39,5	25
Lymphocyta depletio	4,3	2

5. táblázat. A DAL-HD-82 kezelési sémája

I. A – II. A stádium: 3(4) x EOPP + 30 Gy IF besugárzás
II. B – III. A stádium: 2(3) x EOPP + 30 Gy IF sugár + 2(3) EOPP
III. B – IV. A/B stádium + minden lymphocyta depletiós forma: EOPP+ ABVD + EOPP + ABVD + 30 Gy IF sugár + EOPP+ ABVD + EOPP + ABVD
IF= involved field, érintett mező

A betegség incidenciája Magyarországon a pontosan meghatározható 0-15 éves korcsoportban 7,1/1 000 000 gyermek volt (n=140), ami megegyezik a nemzetközi adatokkal (Németország 8/1 000 000). A táblázatból látható, hogy a gyermekekori betegek döntő része serdülőkorú. A legfiatalabb megbetegedett gyermek 2,5 éves volt a diagnózis felállításakor.

14 éves kor felett az incidencia adatok nem pontosak, mert ezen betegek egy része már felnőtt intézményben kerül kezelésre, és így a felnőtt nyilvántartásban szerepel.

Magyarországon a betegeket 10 gyermekonkológiai központban kezelték ill. gondozták. A legtöbb beteget (n = 44, az összes beteg 23%-a) klinikánk kezelte.

Az alapbetegség kiindulási helyét a 2. táblázat mutatja. A táblázatban feltüntettük a nemzetközi (német) adatokat is (1). Látható, hogy a gyermekek túlnyomó többségében a betegség a nyakon v. mellkasban indult. Adataink nem különböznek a nemzetközi adatoktól.

A 3. táblázat mutatja a betegség kiterjedését a diagnózis felállításakor. Hasonlóan az egyre inkább elterjedő nemzetközi gyakorlathoz, staging laparotomiát és/vagy lymphangiographiát nem végeztünk, a stádiumbeosztás CT és csontvelővizsgálat alapján történt. A táblázatból látható, hogy nálunk több volt a II. és III. stádiumú beteg, míg kevesebb a IV. stádiumú, mint Németországban.

„B” tünete (láz, fogyás, izzadás) a gyermekek 32%-ának volt.

Szövettani besorolás szerint (4. táblázat) a betegek döntő részében nodularis sclerosis v. kevert sejtes forma volt található, hasonlóan a nemzetközi adatokhoz. Nálunk valamivel gyakrabban fordult elő kevert sejtes forma, és kevesebb volt a nodularis sclerosis. A rossz prognózisú lymphocyta depletiós forma gyermekkorban ritkán fordul elő.

Kezelés

A terápia országosan egységesen elfogadott protokoll szerint történt. 1994-ig a német DAL-HD-82-es protokollt használtuk (n = 122), míg 1995-től a DAL-HD-90-es protokollt kapta minden gyermek (n = 66) (1 gyermek szülei visszautasították a kezelést, ezt a gyermeket elvesztettük!). A 82-es protokoll kezelési sémája az 5. és 6. táblázatban, a 90-esé pedig a 7. és 8. táblázatban látható. Tekintettel a betegség jó gyógyulási rátájára, az elmúlt évtizedben a nemzetközi és az általunk alkalmazott német gyakorlat is törekszik a kezelés intenzitásának csökkentésére és a kezelés késői következményeinek megelőzésére. Ez megfigyelhető az általunk alkalmazott két kezelési sémában is. A 90-es protokoll már valamivel enyhébb kezelést alkalmaz, mint a korábbi. Ezen kívül figyelembe veszi a fiúk és a lányok közötti - korábban már kimutatott - különbséget a kezelés mellékhatásai tekintetében. A fiúk esetében a korábbi protokoll után igen nagy számban (kb. 40-50%-ban) léptek fel késői terméketlenségi problémák, me-

lyet főleg a procarbazzinnak tulajdonítottak. Ennek megfelelően a 90-es protokollban a fiúk etoposidot kapnak procarbazin helyett.

Túlélés

A 189 betegből 177 él átlagosan 6 év követési idő után (9. táblázat).

A kezdeti stádiumú betegségek esetén a túlélés csaknem 100%-os, de még a kiterjedt, agresszív lefolyású esetekben is 85%-os az ötéves túlélés. Az elveszített betegek túlnyomó része az alapbetegség progressziójában halt meg. A különböző protokollokkal kezelt gyermekek esetében nem volt különbség a halálozás tekintetében [DAL 90 halálozás: 4/65 (6,1%), EOPP/ABVD halálozás: 7/122 (5,%)]. 9 beteg esett át autológ csontvelő-transzplantáción, ebből 7 él átlagosan 2,5 év követési idő után.

Összesen 30 beteg recidivált (az összes eset 15,8%-a). A recidivált betegek 70%-a él átlagosan 6 évvel a kezelés befejezte után. Az I. és II. stádiumú betegek (n=122) közül csak 11 esett vissza (9%), míg a III. és IV. stádiumú betegek (n=66) közül 19 recidivált (28,8%) (p<0,05). A különböző szövettani kategóriák esetében a recidívaarány a következőképpen alakult: lymphocytá predomancia: 1/24 (4,2%), nodularis sclerosis: 12/80 (14,2%), kevert sejt forma: 15/73 (20,5%), lymphocytá depletio: 2/8 (25%). Vagyis a kedvezőtlenebb szövettani típusokban fokozott a recidíva esélye.

Elemeztük a halálozást és a relapsusok arányát a gyermek életkora és neme szerint is. A 10 évnél fiatalabb gyermekek esetében a halálozási arány 1/52 (2%), míg a recidívaarány 6/52 (11,5%). Ezzel szemben a 10 évnél idősebbek esetén a halálozás 11/137 (8%) és a recidívák száma 24/137 (17,5%) (a halálozás tekintetében p=0,059). A fiúk és a lányok között nem mutatkozott különbség: fiú: halálozás 7/113 (6,2%), recidíva 19/113 (16,8%), leány: halálozás 5/80 (6,2%), recidíva 11/80 (13,75%).

Megbeszélés

Magyarországon 1971 óta működik szervezett formában a Magyar Gyermekonkológia Munkacsoport. A jól szervezett hálózatnak köszönhetően a gyermekkori malignus betegségek kezelése országosan egységes szempontok, közösen elfogadott - legtöbbször nemzetközi - protokollok szerint történik. Jórészt ennek eredményeként a túlélési mutatók szinte teljesen megegyeznek, vagy szorosan megközelítik a legjobb külföldi adatokat. A legfrissebb 1999-es adatok alapján Magyarországon az összes gyermekkori rosszindulatú betegség vonatkozásában az 5 éves túlélés 65%, a 10 éves túlélés 62%, míg ugyanezen adatok Németországban (1998) 67% és 64% (1).

A jelen közleményben részletesen összefoglaltuk a gyermekkori Hodgkin-lymphoma magyarországi adatait. Tekintettel az Országos Gyermektumor Regiszter megbízható, pontos adataira, a 0-15 éves korcsoportra vonatkozólag teljes körű elemzést tudunk elvégezni.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a betegség incidenciája, lokalizációja, szövettani alcsoportjainak megoszlása, a kezdeti stádiumbeosztás nagyon hasonló a nemzetközi (német)

6. táblázat.
A DAL-HD-82 kezelési blokkjai

EOPP blokk:		
Elobromol	500 mg/m ² po.	1. és 8. napon
Vincristin	1,5 mg/m ² iv.	1. és 8. napon
Procarbazin	100 mg/m ² po.	1-14. napig
Prednisolon	40 mg/m ² po.	1-14. napig
ABVD blokk:		
Adriablastin	25 mg/m ² iv.	1. és 15. napon
Bleomycin	10 mg/m ² iv.	1. és 15. napon
Vinblastin	6 mg/m ² iv.	1. és 15. napon
Dacarbazin	375 mg/m ² iv.	1. és 15. napon

7. táblázat. A DAL-HD-90 kezelési sémája

Lányok	
I. + II.A stádium:	2xOPPA + 25 Gy IF sugár
II.B + III.A (+ IE + IIEA):	2xOPPA + 2xCOPP + 25 Gy IF sugár
III.B + IV. (+IIEB + IIIE):	2xOPPA + 4xCOPP + 20 Gy IF sugár
Fiúk	
I. + II.A stádium:	2xOEPA + 25 Gy IF sugár
II.B + III.A (+ IE + IIEA):	2xOEPA + 2xCOPP + 25 Gy IF sugár
III.B + IV. (+IIEB + IIIE):	2xOEPA + 4xCOPP + 20 Gy IF sugár

8. táblázat. A DAL-HD-90 kezelési blokkjai

OPPA (lány):	Adriamycin 40 mg/m ² Vincristin 1,5 mg/m ² Procarbazin 100 mg/m ² Prednisolon 60 mg/m ²	1., 15. nap 1., 8., 15. nap 1-15. napig 1-15. napig
OEPA (fiú):	Adriamycin 40 mg/m ² Vincristin 1,5 mg/m ² Etoposid 125 mg/m ² Prednisolon 60 mg/m ²	1., 15. nap 1., 8., 15. nap 3-6. napig 1-15. napig
COPP:	Cyclophosphamid 500 mg/m ² Vincristin 1,5 mg/m ² Procarbazin 100 mg/m ² Prednisolon 60 mg/m ²	1., 8. nap 1., 8. nap 1-15. napig 1-15. napig

9. táblázat. Túlélési adatok

	Hazai adatok	Nemzetközi adatok
Átlag követési idő:	5,8±3,1 év	
Él: 177/189	93,7%	OS: 85-100%
I.-II. stádium:	98,9%	96% (5 éves DFS)
III.-IV. stádium:	84,8%	65-84% (5 éves DFS)
Halálokok:	9 progresszív betegség 2 infekció 1 vérzés	

adatokhoz (1), pusztán bizonyos alcsoportokban észleltünk némi különbséget.

A betegség a kamaszkorban (és fiatal felnőttkorban) fordul elő leggyakrabban, de betegeink 11%-a 6 évnél fiatalabb, sőt a legkisebb gyermek mindössze 2,5 éves volt a diagnózis időpontjában.

Magyarországon valamivel kevesebb nodularis sclerosis szövettani formát találtunk, míg a kevert sejtes típust többször diagnosztizáltuk. Ugyanakkor a legjobb prognózisú szövettani csoportot jelentő lymphocita predominancia és a kedvezőtlen prognózist mutató lymphocita depletiós forma a nemzetközi adatoknak megfelelő arányban fordult elő. Megjegyzendő, hogy gyermekkorban lényegesen kevesebb lymphocita depletiós alcsoport fordul elő (2-4%), mint felnőttkorban, ami egyik tényezője lehet a gyermekkorban észlelt jobb gyógyulási arányoknak.

A kezdeti stádiumbesorolás szerint Magyarországon kevesebb IV. stádiumú betegséget diagnosztizáltunk, mint általában külföldön. Ugyanakkor a III. stádium nagyobb arányban fordult elő, vagyis ha a III. és IV. stádiumot egybevesszük, akkor már nincs különbség a nemzetközi adatokhoz képest. Ugyanakkor ez is felhívja a figyelmet arra, hogy törekedni kell a minél tökéletesebb diagnózisra. Megjegyzendő, hogy az irodalmi adatok szerint a patológiai beosztás általában kb. 29%-ban tér el a klinikai beosztástól, kevesebb az I. II. stádium és több a III. stádium. Ennek megfelelően, kétes esetben a magasabb stádiumba osztottuk betegeinket (pl. kiterjedt mellkasi tumor esetén a III. stádiumba), ill. a kezelés megválasztásánál kétes esetben v. reziduális tumor esetén agresszívebb kezelést alkalmaztunk. A diagnosztika nehézségeire utal, hogy betegeink egy részében (5%) az első szövettani diagnózis nem igazolta a betegséget, csak a klinikai tünetek alapján elvégzett 2., sőt 3. mintavétel hozta meg a végleges szövettani diagnózist. Ez aláhúzza annak a jelentőségét, hogy lymphomák esetén általában nem elégséges a tübiopsziás mintavétel, hanem - lehetőség szerint - törekedni kell legalább egy nyirokcsomó teljes eltávolítására. Bár megemlítendő, hogy az irodalomban ezzel ellentétes közlések is előfordulnak (9).

A túlélési adatokat elemezve a legfontosabb megállapítás, hogy a magyarországi eredmények megegyeznek a legjobb nemzetközi eredményekkel (1, 4-8). Az I. és II. stádiumba sorolt betegek esetében ez csaknem 99%-os gyógyulást jelent, de még az előrehaladottabb stádiumú betegeknek is a 85%-a tartós túlélő. Mint a lymphomák általában, a Hodgkin-kór is nagyon jól reagál kemoterápiára és sugárkezelésre. Gyermekkorban, a nemzetközi tendenciáknak megfelelően, a sugárkezelés visszaszorulóban van, tekintettel a sugárterápia okozta késői irreverzibilis károsodásokra (10-13). A legújabban alkalmazott 1995-ös GPOH protokoll, melyet most már Magyarországon is alkalmazunk, még kevesebb sugárkezelést tartalmaz, és leginkább csak maradványtumor esetén javasolt (15-25 Gy). Másrészt - tekintettel az évek óta észlelhető kiváló túlélési mutatókra - a kemoterápia vonatkozásában is a figyelem az el-

múlt években egyre inkább a kezelés késői mellékhatásainak csökkentésére, megelőzésére irányult. Kevésbé toxikus szereket, bizonyos esetekben kevésbé intenzív protokollokat és a nem különbségeket is figyelembe vevő kezelési sémákat alkalmazunk. Mindezen próbálkozásokat indokolja, hogy a Hodgkin-kór recidívája is jól kezelhető, amint ezt saját adataink is igazolják. Szemben a többi malignitással, ahol a relapsusok túlélési mutatói meglehetősen rosszak, gyermekkori Hodgkin-lymphomában a recidíváló esetek 70%-a megmenthető és teljesen meggyógyítható! Természetesen a recidívák főleg a kiterjedtebb (III., IV. stádiumú) betegeknél jelentkeztek.

Életkor szerint vizsgálva a mutatókat megfigyelhető, hogy tendenciaszerűen a fiatalabb életkorban alacsonyabb a recidívák aránya és kevesebb a haláleset, bár a különbség - valószínűleg a viszonylag alacsony esetszám miatt - nem érte el a szignifikancia határát. Nemek tekintetében nem volt különbség a túlélési mutatókban.

Az utóbbi években Magyarországon is előtérbe kerültek a különböző típusú csontvelő-átültetések rossz prognózisú ill. recidíváló hematológiai malignitásokban. A nemzetközi adatok szerint az autológ csontvelő-átültetés éppen lymphomák esetén mutatja a legjobb gyógyulási arányokat. Gyermekbetegeinkben összesen 9 autológ átültetést végeztek recidíváló Hodgkin-lymphomában az elmúlt években. Jelenleg, átlag 2,5 év követési időt figyelembe véve, ezen betegekből 7 életben és remisszióban van.

Mi jelentheti mindezek után a jövő útját? Először is, mint már korábban is említettük, manapság egyre inkább előtérbe került a kezelésekre toxicitásának mérséklése, a késői mellékhatások megelőzése és a minél tökéletesebb életminőség biztosítása. Ez annál is inkább fontos, mert a nemzetközi adatok alapján, 20-30 éves nyomkövetést figyelembe véve a késői szövődmények gyakorisága emelkedik (14-19). A cardiomyopathia gyakoriságára Hodgkin-kóros betegeknél nincs pontos adat, de kb. 4-6%-ra tehető, főleg, ha mellkasi besugárzás és antraciklin együtt került alkalmazásra (18-20). A tüdőfibrozis szintén néhány százalékban fordul elő (2-5%), főleg a Bleomycint és sugárkezelést együtt kapó betegeknél (21). A krónikus enteritis valamilyen formájának előfordulása 30%: elsősorban az antraciklin- és sugárkezelésben együttesen részesedőkben (15, 18). A leggyakoribb késői mellékhatás a 26 Gy feletti nyaki (mellkasi) besugárzásban részesülőknél a pajzsmirigy-rendellenesség (50-100%-ban!) (22). Lányokban ovariumdiszfunkció (23) kb. 13%-ban (alkiláló hatás), fiúkban oligospermia 25-60%-ban (alkiláló + sugár) fordul elő (22).

A követési idő növekedésével a második tumorok gyakorisága növekszik. A különböző statisztikák szerint a korábban kezelt 5-15%-ában fordul elő újabb malignitás, elsősorban AML, tüdőrák, NHL, gyomorrák (15, 18, 19). Kiváltó okként a genetikai hajlam mellett az epipodophyllo-toxinok és alkilálószerek jönnek szóba.

Mindez felhívja a figyelmet arra, hogy a kezelésekre toxicitásának csökkentése, korszerűbb

gyógyszerek, új szupportációs, prevenciók mód-szerek kutatása alapvető fontosságú a gyógyulás és jó életminőség szempontjából.

Végső következtetésként megállapíthatjuk, hogy a Hodgkin-lymphoma - még az előrehaladott v. recidiváló esetekben is - jól gyógyítható betegség gyermekkorban, valamint az autológ csontvelő-transzplantáció segítségével remény van a kevés számú, eddig gyógyíthatatlan beteg megmentésére is. Az elkövetkező évek feladata a kezelések késői toxicitásának csökkentése.

Irodalom

- Barton M, Boyages J, Crennan E, et al. Radiotherapy for early infradiaphragmatic Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 39:1-7, 1996
- van den Berg H, Zsiros J, Behrendt H. Treatment of childhood Hodgkin's disease without radiotherapy. *Ann Oncol* 8(suppl 1):15-17, 1997
- Cleary SF, Link MP, Donaldson SS. Hodgkin's disease in the very young. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:77-83, 1994
- Donaldson SS, Hancock SL, Hoppe RT. The Janeway lecture. Hodgkin's disease - finding the balance between cure and late effects. *Cancer J Sci Am* 5:325-333, 1999
- German Childhood Cancer Registry: Jahresbericht 1998. Johannes Gutenberg Universität, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation 1999
- Glaser SL. Reproductive factors in Hodgkin's disease in women. *Am J Epidemiol* 139:237-246, 1994
- Henry-Amar M, Joly F. Late complications of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 7(suppl 4):115-126, 1996
- Herold M, Keinert K, Anger G. Risk adapted combined radio- and chemotherapy in Hodgkin's disease. *Onkologie* 22:310-313, 1999
- Hudson MM, Donaldson SS. Treatment of pediatric Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 36:313-323, 1999
- Hudson MM, Poquette CA, Lee J, et al. Increased mortality after successful treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 16:3592-3600, 1998
- Muwakkit S, Geara F, Nabbout B, et al. Treatment of pediatric Hodgkin's disease with chemotherapy alone or combined modality therapy. *Radiat Oncol Invest* 7:365-373, 1999
- Oberfield SE, Chin D, Uli N, et al. Endocrine late effects of childhood cancers. *J Pediatr* 131:S37-41, 1997
- Oberlin O. Present and future strategies of treatment in childhood Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol* 7(suppl 4):73-78, 1996
- Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, et al. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. *Cancer* 88:1687-1695, 2000
- Plowman PN. Radiotherapy considerations in patients with Hodgkin's disease who receive mediastinal radiotherapy and anthracycline-containing chemotherapy. *Clin Oncol R Coll Radiol* 10:384-391, 1998
- Radford JA, Eardley A, Woodman C, Crowther D. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? *BMJ* 314:343-346, 1997
- Sackmann-Muriel F, Zubizarreta P, Gallo G, et al. Hodgkin's disease in children: results of a prospective randomized trial in a single institution in Argentina. *Med Pediatr Oncol* 29:544-552, 1997
- Schellong G, Potter R, Bramswig J, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 17:3736-3744, 1999
- Schwartz CL. Long-term survivors of childhood cancer: the late effects of therapy. *Oncologist* 4:45-54, 1999
- Yehuda BD, Pollack A, Okon E, et al. Image-guided core-needle biopsy in malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 14:2431-2434, 1996
- Villani F, Viviani S, Bonfante V, et al. Late pulmonary effects in favorable stage I and IIA Hodgkin's disease treated with radiotherapy alone. *Am J Clin Oncol* 23:18-21, 2000
- Wolf J, Tesch H, Parsa-Parsi R, A et al. Current clinical trials for the treatment of adult Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 9(suppl 5):S79-82, 1998
- Zalewska-Szewczyk B, Lipiec J, Bodalski J. Late cardiotoxicity of anthracycline in children with acute leukemia. *Klin Paediatr* 211:356-359, 1999