

VÝSLEDKY SLEDOVÁNÍ SOUBORU PACIENTŮ LÉČENÝCH PRO HODGKINOVU NEMOC V LÉTECH 1971 AŽ 1996.

1. část: Dlouhodobé přežití pacientů v závislosti na klinickém stádiu onemocnění.

RESULTS OF THE MONITORING THE GROUP OF PATIENTS TREATED FOR THE HODGKIN DISEASE IN THE PERIOD OF 1971 TO 1996.

Part 1: Long-time survival in dependence of the clinical stage of the disease.

FRIDRICHOVÁ M.¹, DIENSTBIER Z.², LOUČKA M.³, SKALA E.², BLOMANNOVÁ E.².

¹ÚSTAV RADIAČNÍ ONKOLOGIE FNB PRAHA

²NEMOCNICE SV. ALŽBĚTY PRAHA

³ÚSTAV MATEMATIKY VŠCHT PRAHA

Souhrn

Východiska: Autorský tým se zabýval problematikou Hodgkinovy nemoci od roku 1971. V roce 1978 byla zahájena na osmi pracovištích v ČR studie MORHO podle jednotného diagnostického a léčebného protokolu. Cílem práce je zhodnocení dlouhodobých léčebných výsledků studie MORHO. **Soubor pacientů a metody:** Bylo léčeno 370 nemocných. Léčba spočívala v kombinaci záření a chemoterapie COPP a od roku 1988 alternací COPP a ABVD. Terapie byla modifikována podle klinických stádií a histologického typu a věku pacientů. U nemocných nad 50 let se léčba redukovala po dekádách vždy o jeden cyklus chemoterapie. **Výsledky:** Z klinické studie vyplývá, že nemocní ve stádiu IIA, IIB a IIIA přežívají 30 let v 59,29 %, 57,86 %, 60,72 %. Pacientů diagnostikovaných jako stádium IIIB žije po 30 letech 36,78 %, zatímco nemocní ve stádiích IVA a IVB přežili 10 let ve 24,51 % a 23,32 % a 20 let 8,61 % se stádiem IVB. Ženy přežívají déle než muži. Histologické typy neměly vliv na délku přežití. Celkový počet relapsů v souboru byl 55, z toho bylo 39 mužů a 16 žen. V 64 % šlo o stádium III a IV a v 73 % byly postiženy mediastinální uzliny. 42 % relapsů bylo do jednoho roku po léčbě. Po léčbě se narodilo pacientům ze souboru 75 dětí, z toho 60 léčeným ženám. **Závěry:** Léčba Hodgkinovy nemoci podle protokolu, vytvořeného skupinou odborníků účastnících se na projektu MORHO, je srovnatelná se zahraniční léčbou té doby. Znamenala výrazný posun v terapii nemoci v tehdejší Československu, zvláště sjednocení léčebného protokolu. Léčba Hodgkinovy nemoci se tak změnila z pouhé paliace ve skutečnou kurativu.

Klíčová slova: Hodgkinova nemoc, chemoterapie, radioterapie, dlouhodobé přežití

Summary

Backgrounds: This authors team has been dealing with the Hodgkin disease problems since 1971. The MORHO study started at eight working places in 1978 according to unified diagnostic and medical protocol. **Patients and methods:** 370 patients were treated. The treatment consisted in the combination of radiation and chemotherapy COPP and since 1988 in alternance of COPP and ABVD. Therapy was modified with accordance to clinical stages and patient's histological type and age. Treatment of the patients over 50 was reduced in decades of one chemotherapy cycle less. **Results:** Results from the clinical study are – patients with the stage IIA, IIB and IIIA survive 30 years in 59,29%, 57,86% and 60,72%. Patients diagnosed as stage IIIB survive after 30 years 36,78%, while patients in stages IVA and IVB survived 10 years 24,51% and 23,32% and 20 years 8,61% in stage IVB. Women survived longer than men. Histological types had no influence to the length of survival. The total number of relapses in the group was 55. There were 39 men and 16 women from that. 64% was in stage III and IV and in 73% mediastinal nodules were affected. 42% of relapses was till 1 year after the treatment. After the treatment 75 children were born to the patients from the group. 60 children from that were born to the women under treatment. **Conclusion:** The success of therapy of Hodgkin's disease according to protocol created by expert group of study MORHO is comparable with results of similar studies in the world. The most important contribution of this study was unification of treatment protocol in Czechoslovakia. This study changed the formerly paliative therapy to real curative treatment.

Key words : Hodgkin disease, chemotherapy, radiotherapy, survival

Úvod

Tento soubor vznikl v 70. letech minulého století jako reakce na informace o rozvíjejících se terapeutických směrech systémového onemocnění označovaného jako Hodgkinova nemoc (HN). Začala se spolupráce tří pražských pracovišť pod vedením prof. Dienstbiera. Nové techniky radioterapie uváděl do klinické praxe prof. Zámečník.

Spolupráce se účastnily Ústav biofyziky a nukleární medicíny Fakulty všeobecného lékařství (FVL UK), Radio-terapeutický ústav a II. klinika tuberkulózy a respiračních chorob FVL UK Praha.

Od radioterapie na vysokovoltážních rentgenových přístrojích se přecházelo v 70. letech na kobaltové ozařovače statické (Chisostat) a další generace s větší možností pohyblivosti hlavy a různosti nastavení (Chis-

obalt). S rozvojem chemoterapie a dostupnosti alespoň základních cytostatik se terapeutické možnosti rozšiřovaly, úloha chemoterapie se na základě probíhajících studií dostávala z roviny paliace do roviny rovnocenné kurativní metody ve srovnání s radioterapií a posléze se stala suverénní kurativní metodou, doplňovanou radio-terapií.

Sledovaný soubor pacientů léčených pro HN vznikl od roku 1971. Do roku 1976 byla většina pacientů získána z Pneumologické kliniky. Šlo o pacienty s vyšším klinickým stádiem onemocnění. V pozdějších letech se výskyt jednotlivých klinických stádií rozšířil. Diagnostika a terapie se sjednotila podle protokolu publikovaného v r.1978 (1). Do studie nazvané MORHO se zapojilo 8 klinických pracovišť z České republiky.

Soubor obsahoval 371 pacientů, z nich bylo hodnoceno ve studii 370. Do vyšetřovacích stagingových metod byla zahrnuta 67Ga scintigrafie, CT vyšetření, radiologická i izotopová lymfografie i izotopová lymfografie (2, 3).

Desetileté výsledky publikovali Dienstbier a spol. v r. 1988 (4), kdy 72,5% nemocných bylo v kompletní remisi a 10,8% přeživalo v parciální remisi.

Z pacientů zahrnutých do studie došlo u 55 nemocných k relapsu. Skupina sestávala ze 39 mužů a 16 žen, u 64% šlo o klinická stadia III a IV. Postižení mediastina bylo pozorováno u 73 %. Ke 42 % relapsů došlo do 1 roku po léčbě, u dalších 33 % do dvou let po ukončení primární terapie (5).

V České republice tato studie představovala kvalitativní zvrat v péči o nemocné s HN, což dokazují i závěry retrospektivní studie 430 pacientů léčených pro toto onemocnění v letech 1965-1974, kde pětileté přežití bylo pouze 41% (6).

V roce 1996 byla ukončena spolupráce sdružených pracovišť, ambulance přemístěna do nemocnice sv. Alžběty a ošetřující lékaři se soustředili na dispenzární péči o dříve léčené nemocné.

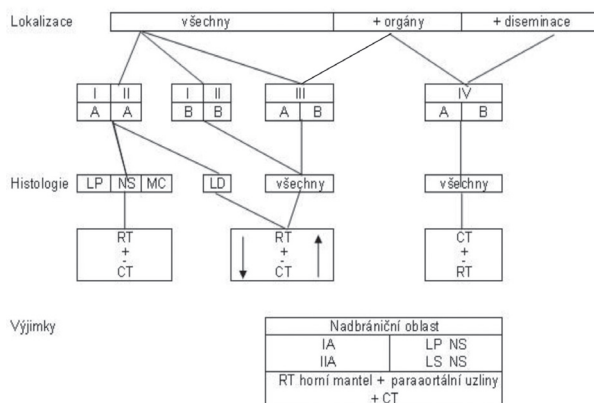
Metodika

Klinická a histologická klasifikace onemocnění těchto pacientů byla stanovena podle Ann Arbor a RAY klasifikace. Nemocní byli léčeni podle jednotného protokolu. Léčba byla diferencována podle klinického stadia a B symptomatologie. Protokol byl modifikován v r.1988.

Původních 6 cyklů se podle věku (nad 50 let) snižovalo po dekádách o 1 cyklus chemoterapie.

Aplikovali jsme COPP kombinaci (cyklofosfamid, vin-kristin, prokarbazin, prednison) a od r. 1988 alternativně COPP a ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin). Radioterapie probíhala do roku 1985 na kobaltovém ozařovači, později na lineárním urychlovači 4-6 MeV a aplikovaná dávka nepřesahovala 40 Gy. U pacientů do 40 let věku, zejména u žen, byla indikována radioterapie v oblasti podbráničních uzlin pouze limitovaným polem, pokrývajícím pouze paraaortální a splenické uzliny do umbilikální roviny. Schematicky je znázorněna léčba podle protokolu publikovaného v roce 1978 (1).

Základní schema komplexní léčby



Schema: Základní schema léčby

Statistické zpracování

Statistická analýza se soustředila na zhodnocení doby přežívání u jednotlivých skupin pacientů. Hlediska třídění byla klinické stádium, pohlaví, věk a příčina úmrtí. Hledisko věku bylo hodnoceno orientačně aritmetickým průměrem a rozpětím souboru.

Ostatní skupiny pacientů vytrženy podle uvedených kritérií byly zpracovány standardně Kaplan-Meierovou metodou a následnou konstrukcí křivek přežití.

Výhodou Kaplan - Meierovy metody konstrukce křivek přežití je procedura tzv. cenzorování, která umožňuje zahrnout do studie i ty případy, kdy pacient přestal být z nejrůznějších důvodů sledován v období mezi dvěma po sobě následujícími úmrtími, avšak v tomto období k jeho úmrtí nedošlo. Podmíněná pravděpodobnost přežití v daném časovém úseku je pak vztažena ke skutečnému počtu osob, které jsou v tomto intervalu právě sledovány. Cenzorované případy ovlivňují křivku přežití tak, že se postupně snižuje počet osob v riziku. Horizontálně orientovaná čára stupňovitě křivky tak obsahuje body odpovídající okamžikům, v nichž byl pacient ze studie vyřazen.

Signifikanční odlišnost ve skupině křivek přežití jsme posuzovali zobecněným log-rank testem na hladině významnosti 5%. Na stejné hladině významnosti je testována rozdílnost každé dvojice křivek přežití Cox-Mantelovým testem (8). Kritický obor obou zmíněných testů je odvozen od χ^2 rozdělení pravděpodobnosti. V tabulkách a komentářích grafů je tedy výsledek testu signifikantní, tj. křivky přežití se od sebe liší tam, kde je uvedená hodnota $p < 0,05$.

Podíl přežívajících pacientů f byl stanoven z Kaplan-Meierových křivek přežití jejich vyrovnáním exponenciálou podle rovnice

$$f = Ae^{-Bt}$$

a ze známých parametrů A , B pak byly vypočteny doby přežití pro hodnoty času $t = 60, 120, 240$ a 360 měsíců. K výpočtům byl použit programový produkt STATISTICA 7.0 (9).

Výsledky

Celý soubor je charakterizován v následujících tabulkách a přežívání nemocných je uvedeno v jednotlivých tabulkách a grafech. Základní údaje o datovém souboru a jeho členění jsou v tab. 1 a 2.

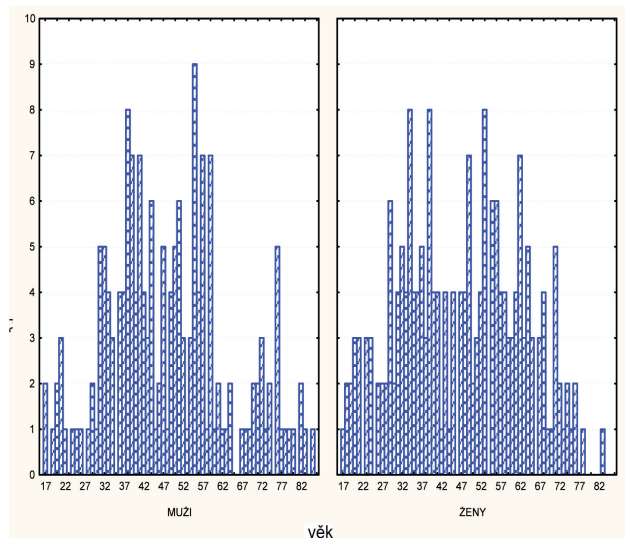
soubor pacientů	celkem	ženy	muži	přeživající	zemřeli
počet	370	172	198	191	179

Tabulka č. 1: Výchozí soubor pacientů

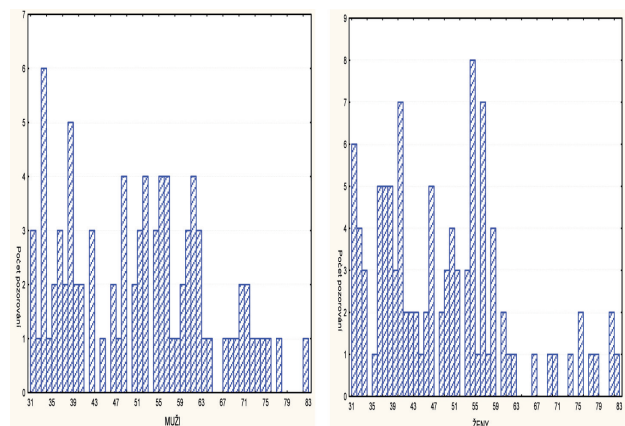
Klin. stádium	ženy	muži	Celkem	Klin. stádium	ženy	muži	Celkem
I A	2	8	10	II A	64	46	110
II B	3	2	5	II B	25	22	47
I	5	10	15	II	89	68	157
III A	38	43	81	IV A	5	7	12
III B	20	46	66	IV B	15	24	39
III	58	89	147	IV	20	31	51

Tabulka č. 2: Četnostní struktura souboru tříděného podle pohlaví a klinických stádií.

Pro možnost srovnání věkového složení uvádíme i histogramy původního a redukovaného souboru přeživajících sledovaných pacientů.



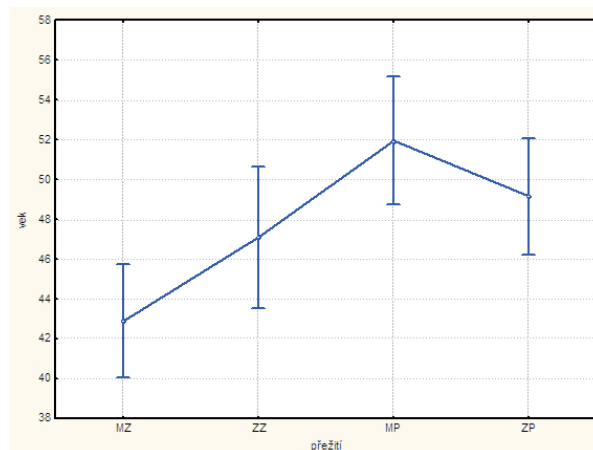
Graf č. 1: Histogram věku v době diagnózy pro celý soubor



Graf č. 2: Histogram věku v době diagnózy dlouhodobě přeživajících nemocných (muži, ženy)

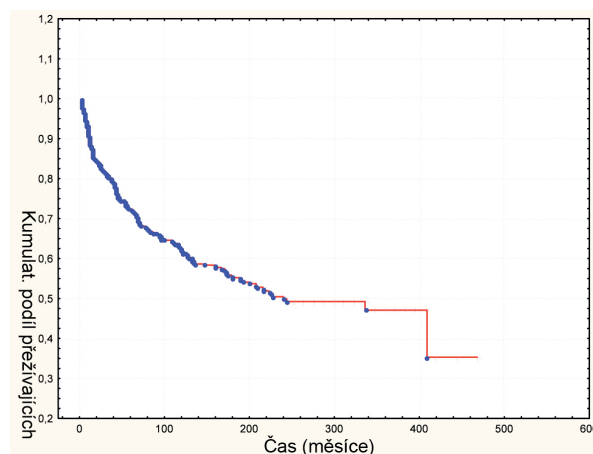
U přeživajících pacientů je redukována věková kategorie nemocných do 31 let, s větším zastoupením vyšších věkových kategorií (49-61 let) u mužů.

Křivka přežití nemocných celého souboru je na grafu 4.

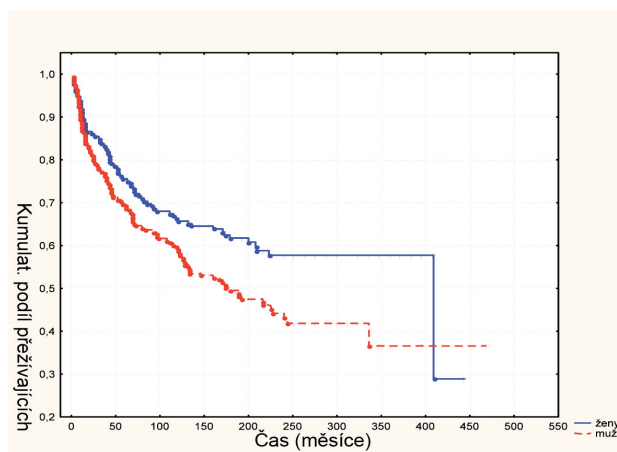


Graf č. 3: Analýza rozptylu věku pacientů

Výsledky jednofaktorové analýzy rozptylu vzhledem k úrovním (MP - žijící muži, ZP - žijící ženy, MZ - zemřelí muži, ZZ - zemřelé ženy) faktorů přežití - pohlaví. Vliv faktoru (pohlaví - přežití) je významný, $p = 0,000363$.



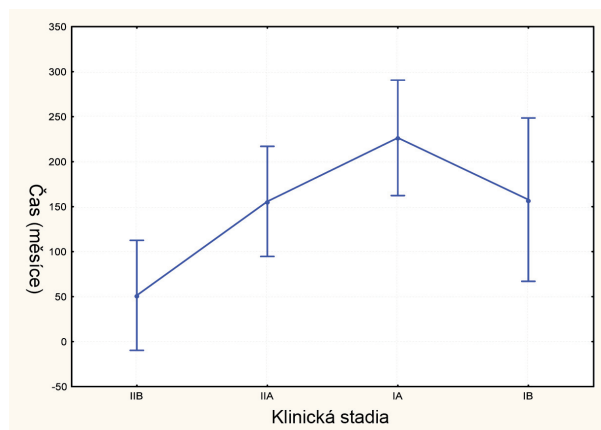
Graf č. 4: Křivky přežití celého souboru



Graf č. 5: Křivka přežití všech nemocných souboru podle pohlaví; $p = 0,01069$

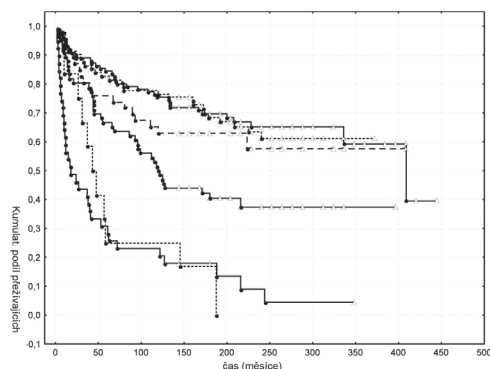
Na grafu 5 je křivka přežití celého souboru podle pohlaví. Pacienti s klinickým stádiem I, jsou narozeni v rozmezí let 1928-1950, v době diagnózy jim bylo od 28 do 74 let.

Doba od stanovení diagnózy do současnosti je v rozmezí 10 – 39 let. Věkové rozložení a malý počet pacientů se odrazilo v křivkách přežití. Využili jsme proto možnosti znáhodnění výběru dat ve skupinách IIA a IIB a soubor vzniklý spojením s případy IA a IB tak vytvořil konzistentní datový základ splňující podmínky pro aplikaci metody ANOVA (8). Několikerým opakováním této procedury jsme došli k závěru, že se délka přežití pro skupinu IA významně odlišuje ve skupině IIB ($p = 0,0034$). Jiné odlišnosti se ve znáhodněných souborech nepodařilo prokázat



Graf č. 6: Typický výsledek metody ANOVA ve znáhodněném souboru

1. Kumulativní podíl přežívajících v klinických stádiích IIA až IVB podle Kaplan-Meiera je znázorněn na grafu 7. Plná kolečka znamenají ukončený stav, trojúhelníčky cenzorovaný údaj.



Graf č. 7: Přežití nemocných podle klinických stádií IIA až IVB

	Muži			Ženy		
	II	III	IV	II	III	IV
II	XXX	0,08664	0,00000	XXX	0,78605	0,00000
III	-	XXX	0,00011	-	XXX	0,00000
IV	+	+	XXX	+	+	XXX

Tabulka č. 3: Výsledky Cox - Mantelova testu porovnávající křivky přežití podle klinických stádií a pohlaví
Nad hlavní diagonálou (pole XXX) tabulek je uvedena p - hodnota testu, pod ní je pak statistický resultát. (+ odlišnost, - shoda).

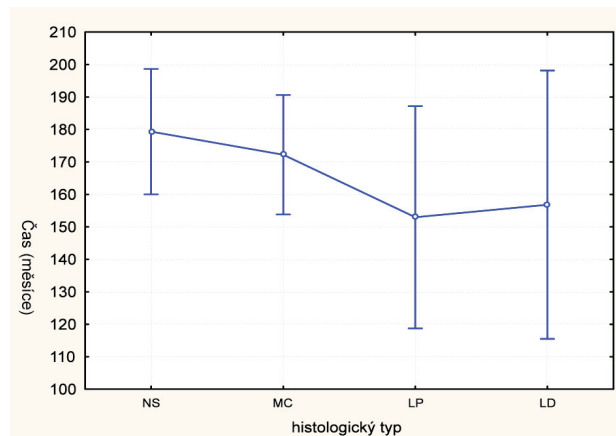
V tabulce 3 jsme vyjádřili statistickou významnost přežívání u klinických stádií v souboru členěném podle pohlaví.

Tabulka 4 přibližuje statistickou významnost klinického stádia a B symptomatologie.

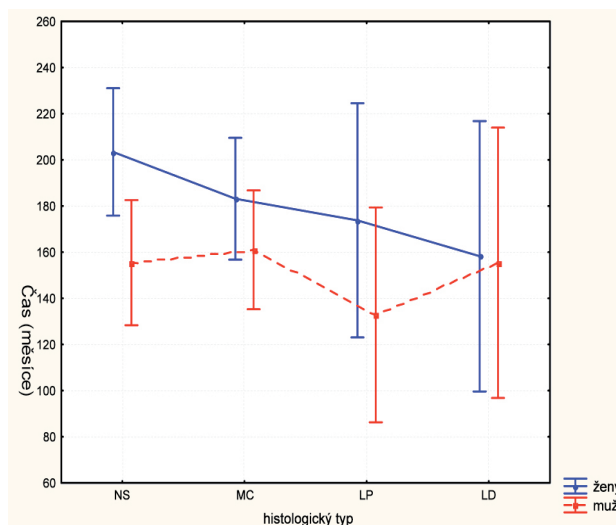
	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
IIA	XXXX	0,12486	0,73134	0,00008	0,00000	0,00000
IIB	-	XXXX	0,19339	0,11910	0,00065	0,00000
IIIA	-	-	XXXX	0,00106	0,00000	0,00000
IIIB	+	-	+	XXXX	0,01210	0,00001
IVA	+	+	+	+	XXXX	0,60600
IVB	+	+	+	+	-	XXXX

Tabulka č. 4: Statistická významnost rozdílů přežití mezi klinickými stádii A a B. Signifikantní rozdíl je u stádia IIIB, IVA a IVB.

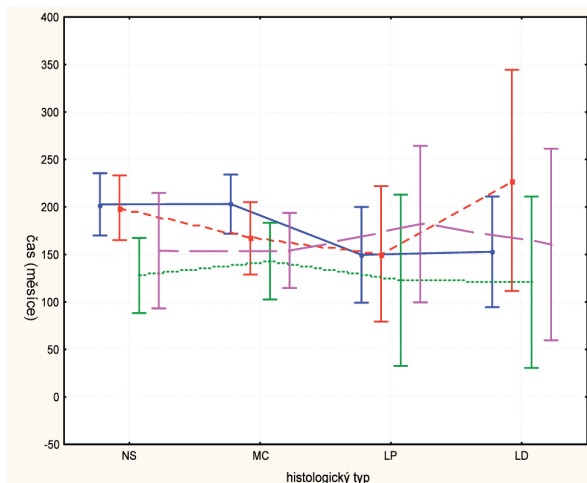
Na grafu 8 jsou ilustrovány výsledky současného vlivu faktoru „histologický typ“ na přežití aplikací metody MANOVA. Ukazuje se, že riziko úmrtí se pro jednotlivé histologické typy neliší ani v jednom z nich. Naděje na přežití nezávisí tedy na stanoveném histologickém typu. Stejnou situaci odráží srovnání histologických typů pro obě pohlaví. Ačkoli graf 5 potvrzuje rozdílnost délky přežití pacientů a pacientek, jednotlivé intervaly spolehlivosti se na grafu 9 překrývají. To nás vede k závěru, že výsledky MANOVA pro faktory „pohlaví“ a „histologický typ“ vykazují shodu naděje na přežití pro všechny kombinace úrovní těchto faktorů.



Graf č. 8: ANOVA pro histologické kategorie – jednorozměrná; $p = 0,51967$



Graf č. 9: MANOVA pro histologické typy - vliv pohlaví; $p = 0,68710$



Graf č. 10: MANOVA pro klinická stádia a histologické typy; $p=0,73770$

Histologické typy významně neovlivnily dobu přežití, rozhodující bylo klinické stádium.

Současné působení faktorů „histologický typ“ a „klinické stádium“ není významné, jak potvrzuje graf 10. Znamená to, že podrobné třídění podle těchto hledisek nemá prognostickou váhu na rozdíl od selekce skupin IIA, IIB, IIIA a IIIB, kde poslední z nich je významně odlišná.

Zůstává skutečností, že 30 let po léčbě pro HN z našeho souboru přežívá s klinickým stádiem IIA 59,29 %, IIB 57,86 %, IIIA 60,72 % a IIIB 36,78 % nemocných. Pacienti s klinickým stádiem IV přežívají 10 let bez klinické symptomatologie ve 24,51 % a s B symptomatologií ve 22,32 %.

	muži			ženy		
Přežití	II	III	IV	II	III	IV
5	79,17	71,86	37,75	85,19	80,53	14,68
10	66,02	61,14	31,91	73,42	71,63	9,34
20	58,52	41,55	5,09	64,28	63,7	9,76
30	51,6	0	0	63,7	63,7	0

Tabulka č. 5: Přežívání pacientů podle pohlaví a klinického stádia

Přežití	II		III		IV	
	A	B	A	B	A	B
5	84,29	76,07	81,79	66,8	25,06	27,78
10	75,01	62,87	76,44	50,01	24,51	22,32
20	65,0	57,86	61,08	36,78	0	8,61
30	59,29	57,86	60,72	36,78	0	0

Tabulka č. 6: Podíl přežívajících pacientů podle klinických stádií bez ohledu na pohlaví

Diskuse

V Československu, podobně jako ve světě, do sedmdesátých let minulého století, byla chemoterapie u Hodgkinovy nemoci užívána paliativně.

Pro radioterapii se používaly vysokovoltážní rentgenové přístroje a později kobaltové ozařovače. Retrospektivní studie z českých pracovišť zjistila pětileté přežití u 41 % ze 430 pacientů, léčených v letech 1965 až 1974 (6). Proto tým, který iniciovali Dienstbier a Zámečník, přistoupil k vypracování léčebné-

ho protokolu, který umožnil spolupráci 8 pracovišť v České republice.

Protokol vycházel z prací De Vity a spol. (10). Z devizových důvodů byli lékaři nuceni volit místo MOPP (nitrogen mustard, oncovin, prokarbazin, prednison) kombinaci COPP. Na základě prací Bonadonny a spol. (11) protokol pozměnili střídáním kombinací COPP a ABVD. Ozařovací schéma volili podle zkušeností Kaplana a spol. (12). U mladých nemocných se snažili zachovat možnost fertility užitím techniky involved field (ozařovat v indikovaných případech podbrániční paraaortální uzliny pouze do výše umbilikální roviny).

Léčebné výsledky potvrdily správnost tohoto postupu. Velmi si ceníme i 75 dětí, které se narodily v rodinách léčených pacientů. Podrobně se problematice fertility budeme věnovat v další publikaci.

Bonadonna a spol. (13) sledovali v letech 1973 – 1990 v randomizované studii léčebné výsledky MOPP a ABVD chemoterapie s ozařením nebo bez následného ozaření. ABVD proti MOPP kombinaci snížilo riziko progresu a úmrtí. Pozorovali však zvýšené riziko sekundárních nádorů, zejména pak při následném extenzivním ozařování. Kumulativní riziko bylo 22,2 %.

V naší studii jsme se rovněž setkali se sekundárními nádory, ale v menší míře.

Rozbor příčin úmrtí je vhodný proto, že kombinovaná radiochemoterapie se v literatuře spojuje s vedlejšími kardiiovaskulárními komplikacemi, které se rovněž vyskytly v našem souboru.

Samostatné sdělení (3 díl publikace) bude analyzovat příčiny úmrtí v našem souboru.

Gustavson a spol. (14) se pokusili o souhrnný přehled užívané radioterapie u HN. Zjistili, že u časných stádií v 80 % a u pokročilých v 60 % - 70 %, zejména u mladých lidí, má dlouhodobý terapeutický účinek. Po 15 až 20 letech jsou úmrtí způsobena hlavně sekundárními nádory a kardiálními komplikacemi.

Údaje o terapeutických výsledcích při ozaření technikou „involved field“ (IF) nebo „extended field“ (EF) se zcela neshodují.

Hoskin a spol. (15) uvádí, že u stádií I a IIA ozaření IF má o 11 % vyšší riziko relapsů, než EF, ale doba přežití a riziko malignit během 25 let jsou stejné.

Anselmo a spol. (16) uzavírá, že v kombinaci s ABVD chemoterapií byla účinnost IF a EF stejná bez rozdílné akutní toxicity.

Foltz a spol. (17) nezjistili rozdíl v léčebných výsledcích ve věkové skupině 16 až 21letých proti 22 až 45letým, pokud byli léčeni dle stejného protokolu.

Ferre a spol. (18) zjistili, že věk nad 45 let je rizikovým faktorem úmrtí, relapsu a sekundární malignity.

Nordijk a spol. (19) léčili pacienty klinického stádia I a II v randomizované studii, kombinací EBVP (epirubicin, bleomycin, vinblastin, prednison) a IF – radioterapie a MOPP/ABV hybrid a IF- radioterapie. EBVP kombinace je méně účinná. Pro naši studii je zjištění autorů zajímavé proto, že se věk, B symptomatologie, počet „involved“ polí a poměr mediastina k rozměru hrudníku neukázaly jako významné faktory v přežití.

Huang et al. (20) analyzovali soubor 295 pacientů léčených v roce 1970 – 2000. Léčili je CT a následně IF-RT.

Přežití bylo po 5 letech 63,5 %, po 10 letech 55,8 % a po 20 letech 47,1 %. Prognosticky nepříznivý byl věk nad 45 let, B symptomatologie a stádia III a IV. U histologického typu NS byly lepší klinické výsledky u stádií I a II než III a IV.

Závěr

Naše studie umožňuje upozornit na shodu v dlouhodobém přežívání nemocných s HN u stádií IIA, IIB a IIIA. Třicet let přežívá u stádia IIA 59,29 %, u IIB 57,86 %, a u IIIA 60,72 %.

Ze statistického hlediska jde o náhodné odchylky této veličiny. U stádia IIIB je třicetileté přežití 36,78 %. Nemocní klasifikovaní jako IVA přežili 10 let ve 24,51 % a IVB v 22,32 %.

Ve věkové skupině přežívajících při srovnání s histogramy celého souboru je redukována kategorie do 31 let a je vyšší zastoupení starších věkových kategorií 49 – 61 let u mužů. Dlouhodobě přežívá více žen.

Složení souboru nemocných bylo ovlivněno tím, že pacienti přicházeli zejména z pneumologických klinik s častějšími tumory mediastina. Spolupráce osmi pracovišť z České republiky se ukázala velmi prospěšná a přinesla zvrát léčebného přístupu. Nešlo o randomizovanou studii, ale o zavedení ověřených postupů do léčebné praxe.

Výzkum přinesl v posledních 50 letech nové možnosti diagnostiky i léčby Hodgkinovy nemoci. Dlouholeté rozbory, jakým je i naše studie, mají význam pro orientaci nových randomizovaných studií.

Literatura

1. Dienstbier Z., Foltýnová V., Zámečník J.: Protocol of the complex diagnosis and therapy of Hodgkin's disease. *Antitumor Drug Ther. Rep.* 1978, 4, 75 – 88.
2. Dienstbier Z., Bechyně M., Černá J., Režný Z.: Scintigraphic Methods in Diagnosis of Morb. Hodgkin, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1987, 3, 11 – 14.
3. Dienstbier Z. et al. *Morb. Hodgkin 1 – 168*, monografie Liga proti rakovině, 1996.
4. Dienstbier Z., Heřmanská Z., Vacková L., Melínová E., Skala E., Zámečník J.: Dlouhodobé přežití u Hodgkinovy nemoci – soubor nemocných po 10 letech od primární léčby. *Prak. Léč.* 1995, 75, 9, 409 – 412.
5. Dienstbier Z., Heřmanská Z., Zámečník J., Melínová L., Vacková B., Skala E., Srbová D.: Relaps Hodgkinovy choroby. *Vnitřní lék.* 1995, 41, 12, 816 – 821.
6. Zámečník J., Kubec V., Černá T., Dienstbier Z. et al.: Maligní lymfogramulom. Retrospektivní studie u souboru 430 nemocných. *Čas. lék. českých* 1980, 119, 46, 1233 – 1236.
7. Dienstbier Z., Zámečník J., Heřmanská Z., Beška F.: Protocol of the complex diagnosis and therapy of Hodgkin's disease. *Antitumor Drug Ther. Rep.* 1978, 4, 75 – 88.
8. Belle G.H., Fischer L.D., Heagerty P.J., Lumpley T.: *Biostatistics. A methodology for the Health Science.* Sec. Ed. John Wiley ... Sons Inc. 2004.
9. STATISTICA Systém Reference StatSoft Inc.
10. De Vita V.T., Serpick A., Carbone P.P.: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's Disease. *Ann. Intern. Med.* 1970, 73, 881 – 895.
11. 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.
12. Kaplan H.S., Evidence of tumoricidal dose level in the radiotherapy of advanced Hodgkin's disease: *Ann. Intern. Med.* 1970, 13, 881 – 895.
13. Bonadonna G., Viviani S., Bonfante V., Gianni A.M., Valagussa P., Survival in Hodgkin's disease patients – report of 25 years of experiences at the Milan Cancer Institute *Eur. J. Cancer* 2005, 41, 998 – 1006.
14. Gustavson A., Osterman B., Cavallin – Stahl E.: A systematic overview of radiation therapy effects in Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 2003, 42 (5-6), 589 – 604.
15. Hoskin P.J., Smith P., Maughan T.S. et al: Long term results of randomised trial of involved field radiotherapy vs extended field radiotherapy in stage I and II Hodgkin lymphoma. *Clin. Oncol. (RColl Radiol.)* 2005, 17 (1) 47 – 53.
16. Anselmo A.P., Cavalieri E., Osti F.M. et al: Intermediate stage Hodgkin's disease: preliminary results on 210 patients treated with four ABVD chemotherapy cycles plus extended versus involved field radiotherapy. *Anticancer Res.* 2004, 24 (6), 4045 – 50.
17. Foltz L. M., Song K.W., Connors J.M.: Hodgkin's lymphoma in adolescents. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24 (16), 2520 – 6.
18. Ferme C., Mounier M., Casasnovas O., et al.: Long term results and competing risk analysis of H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA): *Blood* 2006, 107 (12), 4636 – 42.
19. Noordijk E. M., Carde P., Dupont 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 (19), 3128 – 35.
20. Huang H. Q., Juang W. Q., Wang W. et al.: Clinical results of 295 patients with Hodgkin's disease treated by chemotherapy – predominant comprehensive modality. *Ai Zheng* 2002, 21 (12) 1345 – 9.

Korespondenční adresa:

MUDr. Fridrichová Michaela

Budinova 2, 180 81 Praha 8 - Libeň

e-mail: fridrichova.michaela@seznam.cz

Došlo / Submitted: 13. 12. 2007

Přijato / Accepted: 26. 3. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.