

Elżbieta Wojtyna-Dziedzic¹, G. Stopyra¹,
Maria Mazurkiewicz²

¹ Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
w Lublinie

Dyrektor: Dr hab. n. med.
Elżbieta Starosławska

² Katedra i Zakład Onkologii Uniwersy-
tetu Medycznego w Lublinie

Wtórne nowotwory lite po leczeniu chłoniaka Hodgkina – opis przypadku

Case report/Opis przypadku

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:

Lek. med. Elżbieta Wojtyna-Dziedzic
I Oddział Chemioterapii z Pododdziałem
Radioterapii,
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
tel.: (081) 747 75 11
e-mail: dziedzic@top.net.pl

Summary

The prognosis of Hodgkin's lymphoma is excellent, however late complications like secondary malignancy may occur in survivors. We reported here 2 cases of Hodgkin's lymphoma who developed solid tumor as second malignancy. That is why the repeated regular observation after radical treatment is recommended.

Key words: second malignancy, Hodgkin's lymphoma, late effect of treatment

Streszczenie

Mimo iż, obecnie rokowanie w chłoniaku Hodgkina jest bardzo dobre, to nadal wtórne nowotwory wklajają przebieg i wyniki leczenia, dlatego też chorzy wymagają wieloletniej obserwacji po leczeniu. W poniższej pracy przedstawiono dwa przypadki wtórnych nowotworów litych po leczeniu radykalnym chłoniaka.

Słowa kluczowe: wtórne nowotwory, choroba Hodgkina, późne następstwa leczenia

Received: 18.09.2009

Accepted: 21.10.2009

Published: 10.11.2009

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 1605/1378

Tables Tabele 0

Figures Ryciny 0

References Piśmiennictwo 19

INTRODUCTION

Hodgkin's lymphoma (HL) is a potentially curable tumor, which commonly occurs in young adults. The results of HL treatment are very good, as most of the patients achieve long-lasting remission after the administration of an appropriate therapy regimen. Therefore, secondary tumors became a serious complication of HL treatment. The risk of secondary tumor development depends on the type of administered treatment regimen as well as on some genetic predispositions [1].

Chemo- and radiotherapy are the standard methods of radical HL treatment. The relation between acute myeloid leukemia development and some previously administered cytostatic drugs is well documented. The group of drugs commonly administered in many therapeutic regimens, namely alkylating agents, is known to be extremely teratogenic. The group includes the following drugs: cyclophosphamide, ifosfamide, busulphan, chlorambucil, cisplatin, carboplatin, dacarbazine. The highest risk of tumor development occurs during the first decade after the treatment. The risk degree depends on the cumulative dose of the administered drugs. It is estimated that approximately 1% of patients treated with cytostatic drugs mentioned above may develop acute myeloid leukemia, which accounts for 15-25% of all secondary tumors [1, 2].

On the other hand, radiotherapy increases the risk of secondary solid tumors development. Approximately 91% of radiation-induced tumors develop up to 5 cm from the irradiated area and the risk of tumor development increases in proportion to the administered radiation dose [1, 2].

Because in patients with HL chemotherapy is commonly administered together with radiotherapy, the risk of secondary tumor development in this group is one of the highest. However, the analyzes showed that the risk in patients treated according to the treatment regimens formulated within the last 10 years, which reduced the usage of some alkylating agents, is significantly lower [2].

THE AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to report two cases of secondary tumor development in patients after a radical HL treatment.

CASE REPORTS

Case I

A female patient (LP), born 1949, was admitted to the oncology clinic of Lublin Oncology Center because of a gradually enlarging tumor of the left supraclavicular fossa, observed for approximately one year. On the basis of physical examination, diagnostic imaging and histopathological examination results lymphocytic predominance diffuse Hodgkin's disease in IIA clinical stage was diagnosed. Between 1st Feb and 16th Mar 1984 the supra-diaphragmatic region radiotherapy using Co⁶⁰ γ -rays. Cervical, mediastinal and axillary regions were irradiated with 4000 cGy/tumor dose, what resulted in complete

WPROWADZENIE

Chłoniak Hodgkina [HL] występuje u młodych dorosłych i jest jednym z potencjalnie wyleczalnych nowotworów. Wyniki leczenia HL są bardzo dobre, większość pacjentów po zastosowanym leczeniu uzyskuje długotrwałą całkowitą remisję. Między innymi z tego powodu poważnym powikłaniem leczenia HL stały się nowotwory wtórne. Ryzyko rozwoju wtórnego nowotworu zależy od rodzaju przebytego leczenia jak i predyspozycji genetycznych [1].

Do podstawowych metod stosowanych w leczeniu radykalnym HL należą chemio- i radioterapia. Stosunkowo dobrze udokumentowano związek między rozwojem ostrej białaczki mieloblastycznej a niektórymi uprzednio podawanymi cytostatykami. Do leków o szczególnie teratogennym działaniu zalicza się związki alkilujące, które są stosowane w wielu programach terapeutycznych. Należą do nich: cyklofosfamid, ifosfamid, busulfan, chlorambucyl, cisplatyna, karboplatyna, dakarbazyna. Największe ryzyko zachorowania występuje w pierwszej dekadzie po leczeniu, a jego wielkość uzależniona jest od dawki skumulowanej podanych leków. Ocenia się, że około 1% chorych leczonych tymi cytostatykami może zachorować na ostrą białaczkę mieloblastyczną, która stanowi 15-25% wszystkich wtórnych nowotworów [1,2].

Natomiast radioterapia zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia wtórnych nowotworów litych. Około 91% nowotworów popromiennych rozwija się w odległości do 5 cm od obszaru napromieniowanego, a ryzyko ich wystąpienia zwiększa się wraz z wielkością zastosowanej dawki [1,2].

Ze względu na częste kojarzenie chemioterapii z napromienianiem, u chorych leczonych z powodu HL, ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu należy do jednego z największych. Przeprowadzone analizy wskazują jednak, że u chorych leczonych według programów z ostatnich 10 lat, z których wyeliminowano niektóre leki alkilujące, ryzyko takie jest znacznie mniejsze [2].

CEL PRACY

Celem pracy było przedstawienie dwóch przypadków rozwoju wtórnych nowotworów, u pacjentów po radykalnym leczeniu HL.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek pierwszy

Pacjentka LP, ur. w 1949 roku, zgłosiła się w styczniu 1984 r. do Poradni Onkologicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej z powodu stopniowo powiększającego się od około roku guza okolicy nadobojczykowej lewej. Na podstawie badania fizykalnego, badań obrazowych oraz badania histopatologicznego rozpoznano u niej chorobę Hodgkina typu lymphocytic predominance diffuse, w stopniu zaawansowania klinicznego IIA. W okresie od 1.02 do 16.03.1984 r. przeprowadzono radioterapię promieniami γ Co⁶⁰ pól nadprzeponowych. Na pola szyjne, śródpiersiowe oraz pachowe prawe i lewe poda-

response (CR). Next, the patient was followed up in the oncology clinic of Lublin Oncology Center. In 1995 the relapse was diagnosed. The patient was treated with MOPP chemotherapy regimen (chlormetine, vincristine, procarbazine and prednisone). In total, six chemotherapy cycles were administered. The treatment was finished in March, 1996 and the patient achieved CR again. In November 2008 the patient was admitted to the clinic because of fatigue, tiring and dry cough, temporary chest pain extended to the scapula, body weight loss and severe itching. In chest CT scan a tumor, measuring 8 x 6 cm, located in the upper lobe of the left lung, next to the upper mediastinum was found. On 22nd Dec 2008 left thoracotomy and pneumonectomy were performed in Chest Surgery Ward of Public Clinical Hospital-4 in Lublin. Microscopic examination revealed neuroendocrine large-cell carcinoma with small-cell cancer foci and tiny lesions differentiating into adenocarcinoma, clinical staging IIB (pT2N1). Because of patient's general condition, previous treatment history and high risk of severe adverse effects of the chemotherapy, adjuvant treatment was abandoned. Further follow up was recommended.

Case II

A male patient (WK), born 1964, in November 1981 was referred from the Hospital in Przemyśl because of enlarged supraclavicular lymph nodes. On the basis of physical examination, diagnostic imaging and histopathological examination lymphocyte depletion, diffused fibrosis Hodgkin's disease in IIIB clinical stage was diagnosed. The patient was treated with chemotherapy according to MOPP regimen. In total, nine cycles of chemotherapy were administered resulting in CR. The treatment was finished in June 1982. The patient was followed up by the oncology clinic of Lublin Oncologic Center. In August 1988 ultrasound scan revealed enlarged lymph nodes within abdominal cavity parallel to general symptoms recurrence. The patient was again treated with MOPP chemotherapy regimen; however, the doses were reduced due to anemia. The treatment was finished after 10 cycles of chemotherapy in May 1989, and CR was achieved. During a follow up examination in October 1989 another relapse was diagnosed (enlarged lymph nodes in the abdominal cavity). Because of that radiotherapy was administered. Iliioinguinal region radiotherapy was administered achieving 4000 cGy/tumor dose, what resulted in CR achievement. In June 1992, because of the next relapse within the abdominal cavity the patient was treated with ABVD chemotherapy regimen (doxorubicin, bleomycin, dacarbazine and vinblastin). In total, eleven chemotherapy cycles were administered. Again, CR was achieved. In November 1995 the ultrasound scan revealed enlarged periaortic lymph nodes and splenic hilus and focal lesion in the left liver lobe. The symptoms were associated with a significant fatigue, body mass loss and temporary fever up to 39°C. 8 cycles of EVA regimen chemotherapy (etoposide, vinblastin and doxorubicin) were administered. Next, periaortic lymph nodes were

no dawkę 4000 cGy/guz, uzyskując całkowitą odpowiedź (complete response – CR) na leczenie. Następnie chora pozostawała pod opieką Poradni Onkologicznej COZL. W 1995 roku stwierdzono nawrót choroby. Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii wg schematu MOPP (chlormetyna, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). Łącznie podano sześć kursów chemioterapii. Leczenie zakończono w marcu 1996 roku ponownie uzyskując CR. W listopadzie 2008 roku pacjentka zgłosiła się z powodu znacznego osłabienia, suchego męczącego kaszlu, okresowych bólów w klatce piersiowej z promieniowaniem do łopatki, utraty wagi ciała oraz świądu skóry. W wykonanym badaniu tomograficznym klatki piersiowej stwierdzono guz w płacie górnym płuca lewego, przy górnym śródpiersiu o wymiarach 8x6 cm. W dniu 22.12.2008 w Klinice Torakochirurgii PSK-4 w Lublinie wykonano lewostronną torakotomię z pulmonektomią. Na podstawie badania mikroskopowego rozpoznano raka wielkokomórkowego neuroendokrynnego z ogniskami różnicującymi się w kierunku raka gruczołowego w stopniu zaawansowania klinicznego IIB (pT2N1). Ze względu na stan ogólny chorej, przebyte leczenie oraz związane z tym ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań odstąpiono od uzupełniającej chemioterapii. Zalecono dalszą obserwację.

Przypadek drugi

Pacjent WK, ur. w 1964 r., w listopadzie 1981 r. został skierowany ze Szpitala w Przemyślu z powodu powiększonych węzłów chłonnych nadobojczykowych. Na podstawie badania fizykalnego, wykonanych badań obrazowych oraz badania histopatologicznego ustalono rozpoznanie HL typu lymphocyte depletion, diffusae fibrosis w stopniu klinicznego zaawansowania IIIB. Chory został zakwalifikowany do chemioterapii wg schematu MOPP. Łącznie podano dziewięć kursów chemioterapii uzyskując CR. Leczenie zakończono w czerwcu 1982 roku. Chory pozostawał pod kontrolą Poradni Onkologicznej COZL. W sierpniu 1988 roku badaniem ultrasonograficznym stwierdzono powiększone węzły chłonne w jamie brzusznej oraz nawrót objawów ogólnych. Chorego ponownie zakwalifikowano do chemioterapii wg schematu MOPP w dawkach obniżonych z powodu anemii. Leczenie zakończono po podaniu dziesięciu kursów w maju 1989 roku, ponownie uzyskując CR. W trakcie badań kontrolnych w październiku 1989 stwierdzono kolejny nawrót choroby w zakresie zmian węzłowych w jamie brzusznej. Wobec powyższego chorego zakwalifikowano do radioterapii. Na okolicę biodrowo-pachwinową prawą podano dawkę 4000 cGy/guz, uzyskując całkowitą remisję zmian. W czerwcu 1992 roku, z powodu kolejnego nawrotu w jamie brzusznej chory został zakwalifikowany do chemioterapii wg schematu ABVD (doxorubicyna, bleomycyna, dakarbazylna, winblastyna). Otrzymał jedenaście kursów chemioterapii. Kolejny raz uzyskano CR. W październiku 1995 roku badaniem usg stwierdzono powiększone węzły chłonne okołoaortalne

irradiated with 3000 cGy/g and left liver lobe was radiated with 3000 cGy/g increased next to 4200 cGy/g. Partial response (PR) was achieved and was maintained up to July 2000, when enlarged periaortic lymph nodes were found and the disease progression was diagnosed. The patient was given 6 cycles of DHAP regimen chemotherapy (dexamethasone, cisplatin, cytarabine). Because of poor treatment tolerability, steroid-induced diabetes, intense polyneuropathy and poor general condition the chemotherapy was abandoned. PR was achieved. The patient was followed up in our clinic. In October 2008 the patient was admitted to the Urology Ward of Hospital in Przeworsk because of nephritic colic symptoms. In December 2008 the patient underwent surgery, with left kidney and ureter removal. Histopathological examination led to papillary urothelial carcinoma diagnosis, G3, clinical staging pT3N0.

DISCUSSION

The introduction of multidrug chemotherapy regimens and mantle field radiation therapy in the 1960s significantly increased survival rate of patients with HL, however, it parallel increased the risk of secondary tumor development also.

Numerous trials demonstrated increased risk of secondary tumor development after HL treatment. The risk is estimated to be 2-7% in comparison to the healthy population. The most common secondary tumors are leukemias, non-Hodgkin lymphomas (NHL) and solid tumors. The risk significantly increases after combined chemo- and radiation therapy and depends on the number of administered cycles [3].

The risk factors of secondary leukemias, non-Hodgkin lymphomas and solid tumors development described in the literature are various. A significant increase of leukemia development after alkylating agents' administration was observed soon after introduction of this group of drugs to the clinical practice. This relation was proven in epidemiological studies. The most common type of induced leukemia is acute nonlymphocytic leukemias (ANLL). The risk of secondary leukemia development increases directly after the treatment, and achieves its heights between 5 and 9 years of the follow up [4-12].

The risk of secondary non-Hodgkin lymphoma development is much harder to interpret. Swerdlow et al. [3] published the results showing statistically insignificant influence of treatment duration and number of administered cycles on the frequency of NHL development. Particularly high risk of NHL development was observed after administration of alkylating agents together with radiation therapy. Comparing chemotherapy regimens recommended nowadays, the risk of secondary lymphoma induction is comparable between the regimens. It is believed, that the risk of secondary NHL development may depend on natural history of HL itself. It can be caused by immunosuppression observed during HL and even after finishing the treatment. The increase of NHL

i wnęki śledziony oraz zmianę ogniskową w lewym płacie wątroby, z towarzyszącym znacznym osłabieniem, spadkiem wagi ciała i okresowo podwyższoną temperaturą do 39° C. Pacjentowi podano osiem kursów chemioterapii wg schematu EVA (etopozyd, winblastyna, dokso-rubicyna). Następnie napromieniono węzły przyaortalne dawką 3000 cGy/g oraz lewy płąt wątroby dawką 3000 cGy/g, podwyższając dawkę na obszar guza do 4200 cGy/g. Uzyskano częściową odpowiedź (partial response – PR), która utrzymywała się do lipca 2000 roku, kiedy to stwierdzono progresję choroby w postaci powiększonych węzłów okołoaortalnych. Choremu podano sześć kursów chemioterapii wg schematu DHAP (deksametazon, cisplatin, cytarabina). Z powodu złej tolerancji leczenia, cukrzycy posterydowej, nasilonej polineuropatii, złego stanu ogólnego przerwano leczenie chemiczne, uzyskując PR. Chory pozostawał pod kontrolą tutejszej poradni. W październiku 2008 roku został przyjęty do Oddziału Urologicznego w Szpitalu w Przeworsku z objawami kolki nerkowej. W grudniu 2008 przeprowadzono zabieg operacyjny polegający na wycięciu lewej nerki wraz z moczowodem. Badaniem histopatologicznym rozpoznano raka miedniczki nerkowej (carcinoma papillare urotheliale) G3, w stopniu zaawansowania pT3N0.

DYSKUSJA

Wprowadzenie w latach 60-tych wielolekowych schematów chemioterapii oraz płaszczowych technik napromieniania znacząco poprawiło przeżycia chorych na HL, tym samym zwiększając ryzyko powstania nowotworów wtórnych.

Liczne badania wykazały podwyższone ryzyko zachorowania na wtórne nowotwory po leczeniu z powodu HL, które szacowane jest na poziomie 2-7% w porównaniu do zdrowej populacji. Najczęściej są to białaczki, chłoniaki niezmiernicze [NHL] i nowotwory lite. Ryzyko wzrasta znacznie po leczeniu skojarzonym chemio-radio-terapii i powiązane jest z liczbą podawanych kursów [3].

W literaturze wymieniane są różne czynniki ryzyka rozwoju wtórnych białaczek, chłoniaków niezmierniczych i nowotworów litych. Znaczny wzrost ryzyka zachorowania na białaczki po leczeniu z użyciem chemioterapeutyków alkilujących zauważono wkrótce po włączeniu tych leków do praktyki klinicznej i udowodniono ten związek w wielu badaniach epidemiologicznych. Najczęściej dochodzi do wyindukowania ostrych białaczek nie-limfocytarnych [ANLL]. Częstość zachorowań na wtórne białaczki wzrasta bezpośrednio po leczeniu, osiągając szczyt między 5 a 9 rokiem obserwacji [4-12].

Ryzyko zachorowania na wtórne chłoniaki niezmiernicze jest nieco trudniejsze do interpretacji. Swerdlow i wsp.[3] podają nieznamienisty statystycznie wpływ czasu leczenia i liczby podawanych kursów na częstość zachorowań. Szczególnie wysokie ryzyko zachorowania odnotowano po zastosowaniu leków alkilujących w połączeniu z radioterapią. Wśród obecnie zalecanych programów chemioterapii stosowanych w leczeniu HL ryzyko

development risk in patients treated because of HL can be observed within 10 years after finishing the chemotherapy or radiotherapy [3, 8, 13].

In turn, the risk of secondary solid tumor increases much later after finishing the treatment [3, 5, 8, 10, 11, 14]. Many studies described an important role of radiotherapy in increasing the risk of secondary tumors. Most of secondary solid tumors develop within the radiated region or on its boundaries. The authors mention the following types of secondary solid tumors: lung cancer, colon cancer, breast cancer, salivary gland cancer, thyroid gland cancer, gastric cancer as well as soft tissue sarcomas, melanoma and pleural mesothelioma [8, 13].

These observations led to changing the tactics of Hodgkin disease treatment. The indications to stand-alone, radical chemotherapy were widened and radiation therapy administration was narrowed down. However, it should be highlighted that the risk of secondary solid tumor development can be also increased after stand-alone chemotherapy. For example, direct connection between urinary bladder cancer and cyclophosphamide treatment. Animal studies also revealed carcinogenic activity of various cytostatic agents [8, 9, 11, 14, 16-19].

SUMMARY

In this study, we described two cases of secondary tumors development in patients after administration of HL treatment. In the first case, large-cell lung cancer developed 24 years after diagnosis and treatment of HL was diagnosed. The cancer developed within the previously irradiated region. Tumor was characterized by varied histopathological structure and high-grade clinical dynamics (MIB1 80%). The tumor was not visible on the chest x-ray performed eight months before the diagnosis.

In the second presented case of secondary renal pelvis cancer, the secondary tumor was diagnosed 26 years after finishing the first line of the chemotherapy against HL and 13 years after radiation therapy. Importantly, in both cases the patients were given multidrug chemotherapy regimens including alkylating agents in combination with radiation therapy.

Therefore, it is important to establish a schedule of follow up examinations for patients treated because of malignancies, especially in cases with good prognosis and long-term survival, to increase the chance of early diagnosis of secondary tumor.

wyidukowania wtórnych chłoniaków jest porównywalne dla poszczególnych schematów. Uważa się, że ryzyko zachorowania na wtórne NHL może być również związane z naturalnym przebiegiem samego HL. Między innymi może być powodowane immunosupresją, występującą w przebiegu HL i utrzymującą się po zakończeniu leczenia. Wzrost ryzyka zachorowań na NHL u chorych leczonych z powodu HL obserwuje się w ciągu 10 lat od zakończenia chemioterapii lub radio-chemioterapii [3,8,13].

Natomiast ryzyko rozwoju wtórnego nowotworu litygo wzrasta w późniejszym okresie po leczeniu [3,5,8, 10,11,14]. Istotną rolę radioterapii w zwiększeniu ryzyka wtórnych nowotworów wykazano w wielu badaniach. Większość opisywanych wtórnych nowotworów litych rozwija się w obrębie obszaru napromienianego lub na jego obrzeżu. W literaturze opisywano zachorowania na takie nowotwory wtórne jak raki: płuc, okrężnicy, piersi, ślinianek, tarczycy, żołądka, czy mięsaki tkanek miękkich, czerniaka złośliwego i międzybłoniaka opłucnej [8,13].

Poczynione obserwacje spowodowały zmianę taktyki leczenia choroby Hodgkina. Rozszerzono wskazania do samodzielnej, radykalnej chemioterapii i ograniczono stosowanie radioterapii. Należy jednak podkreślić, że ryzyko zachorowania na wtórne nowotwory lity może być podwyższone również po leczeniu opartym wyłącznie na chemioterapii. Udowodniono np. bezpośredni związek rozwoju raka pęcherza moczowego po leczeniu cyklofosfamidem. Karcinogenne działanie wielu cytostatyków wykazano również w badaniach na zwierzętach [8,9,11, 14,16-19].

PODSUMOWANIE

Przedstawiono dwa przypadki rozwoju wtórnych nowotworów, u chorych po przebytych leczeniu z powodu HL. W pierwszym przypadku był to wielkokomórkowy rak płuca, do rozwoju którego doszło po upływie 24 lat od rozpoznania i leczenia HL. Nowotwór rozwinął się w obszarze uprzednio napromienianym. Cechował się zróżnicowaną budową histopatologiczną i dość dużą dynamiką kliniczną (MIB1 80%). Nie był widoczny na przeglądowym zdjęciu rtg klatki piersiowej wykonanym osiem miesięcy wcześniej.

W drugim przypadku wtórnego raka wywodzącego się z komórek nabłonka miedniczki nerkowej wykryto po 26 latach od zakończenia pierwszego rzutu leczenia chemicznego HL i 13 lat od napromieniania. Należy podkreślić, że w obydwu przypadkach choroby otrzymywali wielolekową chemioterapię opartą na lekach alkilujących oraz radioterapię.

Zatem ważne wydaje się ustalenie schematu badań kontrolnych osób leczonych z powodu choroby nowotworowej, zwłaszcza cechujących się dobrym rokowaniem i wieloletnim przeżyciem, celem wczesnego wykrycia wtórnego nowotworu.

References/Piśmiennictwo:

1. David C. Hodgson, Ethel S. Gilbert, Graça M. Dores, i wsp. Odległe ryzyko wystąpienia nowotworów litych u chorych z 5-letnim przeżyciem z chłoniakiem Hodgkina. *J Clin Oncol* 5:404-413, 2007
2. Kowalczyk J.R., Samardakiewicz M.: Późne następstwa choroby nowotworowej u dzieci. *Ped. Pol.*, 1997; 72: 1137-1141
3. A. J. Swerdlow, A. J. Douglas, G. V. Hudson i wsp. Risk of second primary cancers after Hodgkin's disease by type of treatment: analysis of 2846 patients in the British National Lymphoma Investigation. *BMJ* 1992; 304: 1137-1143 (2 May), doi:10.1136/bmj.304.6835.1137
4. Kaldor JM, Dav NE, Clarke EA et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1990;322:7-13.
5. Boivin J-F, Hutchison GB, Lyden i wsp. Second primary cancers following treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:233-41.
6. Pedersen-Bjergaard J, Specht L, Larsen SO et al. Risk of therapy-related leukaemia and pre-leukaemia after Hodgkin's disease. Relation to age, cumulative dose of alkylating agents, and time from chemotherapy. *Lancet* 1987;II:83-8.
7. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS i wsp. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988;318:76-8 1.
8. Van Leeuwen FE, Somers R, Taal BG et al. Increased risk of lung cancer, non-Hodgkin's lymphoma, and leukemia following Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989;7:1046-58.
9. Tester WJ, Kinsella T1, Waller B, et al. Second malignant neoplasms complicating Hodgkin's disease: the National Cancer Institute experience. *J Clin Oncol* 1984;2:762-9.
10. Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F, i wsp. Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *JCO* 1986;4:830-7.
11. Colman Mi, Easton DF, Horwich A, i wsp. Second malignancies and Hodgkin's disease-the Royal Marsden Hospital experience. *Radiother Oncol* 1988;11:229-38.
12. Kaldor JM, Dav NE, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1990;322:7-13.
13. Van Riiswijk REN, Sybesma JPHB, Kater L. A prospective study of changes in immune status following radiotherapy for Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;53:62-9.
14. Kaldor JM, Day NE, Band Pet al. Second malignancies following testicular cancer, ovarian cancer and Hodgkin's disease: an international collaborative study among cancer registries. *Intl Cancer* 1987;39:571-85.
15. National Research Council. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR V. Washington, DC: National Academy Press, 1990.
16. Boivin J-F, O'Brien K. Solid cancer risk after treatment of Hodgkin's disease. *Cancer* 1988;61:2541-6.
17. Selby P, Patel P, Milan S, et al. ChlVPP combination chemotherapy for Hodgkin's disease: long term results. *BrJ Cancer* 1990;62:279-85.
18. Hancock BW, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, et al. British National Lymphoma Investigation randomised study of MOPP (mustine, Oncovin, procarbazine, prednisolone) against LOPP (Leukeran substituted for mustine) in advanced Hodgkin's disease-long term results. *BrJ Cancer* 1991;63:579-82.
19. Blayney DW, Longo DL, Young RC, Greene MH, Hubbard SM, Postal MG, et al. Decreasing risk of leukemia with prolonged follow-up after chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1987;316: 710-4.