



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Kazuistyka/Case report****Chłoniak Hodgkina u osób w wieku podeszłym****Hodgkin's lymphoma in elderly patients****Jan Maciej Zaucha^{1,2,*}, Artur Jurczyszyn³, Anna Wojciechowska², Wojciech Rogowski²**¹ Zakład Propedeutyki Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik: prof dr hab. Wiesław J. Kruszewski, Poland² Oddział Radioterapii i Onkologii Klinicznej, Gdyńskie Centrum Onkologii, kierownik: dr n. med Krzysztof Leśniewski Kmak, Poland³ Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego, kierownik: prof. dr hab. Aleksander Skotnicki, Kraków, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 28.01.2013

Zaakceptowano: 12.02.2013

Dostępne online: 16.03.2013

Słowa kluczowe:

- chłoniak Hodgkina
- ludzie starsi
- ABVD

Keywords:

- Hodgkin lymphoma
- Elderly patients
- ABVD

A B S T R A C T

The paper presents the clinical characteristics and the treatment of the elderly patient diagnosed with Hodgkin's lymphoma (HL). Older patients (> 60-year-old) account for approximately 10–20% of patients with HL. The differences in the biology of the disease and the prognosis in elderly compared to younger patients were discussed. This applies to more frequent recognition in elderly patients advanced stage of lymphoma, more frequent occurrence of mixed cellularity subtype and high prognostic indicator. Despite improved outcomes in recent decades of HL prognosis of older patients still remains serious. This results from an inferior response to therapy as well as difficulties in maintaining the proper intensity of treatment. There is no recognized recommended chemotherapy regimen for elderly patients. ABVD regimen used most often seems to be too toxic in this group of patients. The paper discussed other alternative chemotherapy regimens used in this group of patients.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Opis przypadku

Chora lat 79 dotychczas nie chorująca, obciążona napadowym migotaniem przedsionków, została przyjęta na oddział onkologii klinicznej z rozpoznaniem chłoniakiem Hodgkina (HL) celem rozpoczęcia leczenia. Przy przyjęciu chora w stanie ogólnym średnim, gorączkująca, z objawami postępującego wyniszczenia. Gorsze samopoczucie u chorej pojawiło się w połowie lipca 2012 roku pod postacią ogólnego osłabienia, dolegliwości bólowych w okolicy lewej łopatki, chudnięcia i potów nocnych. Dolegliwości chorej stopniowo narastały,

w szczególności utrata masy ciała (15 kg), do której dołączyły się poty nocne, a następnie stany gorączkowe. Chora została przyjęta do szpitala rejonowego w Gdyni, gdzie stwierdzono w tomografii komputerowej (TK) powiększenie licznych grup węzłowych: nadobojczykowe obustronnie największe 28 × 26 × 20 mm, w klatce piersiowej przytchawicze i śródpiersiowe największe do 17 × 10 mm oraz podostrogowo konglomerat węzłów chłonnych o wymiarach 43 × 17 mm, a także w prawej wnęce i za odnogami przepony. Stwierdzono również węzły chłonne w jamie brzusznej w okolicy pnia trzewnego i przy krzywiźnie mniejszej żołądka o wielkości do 17 × 10 mm, jak również pakiety węzłowe

* Adres do korespondencji: Gdyńskie Centrum Onkologii, Oddział Radioterapii i Onkologii Klinicznej, Szpitala Morskiego w Gdyni, ul. Powstania Styczniowego 1, 81-519 Gdynia. Tel./fax: +48587260438/156.

Adres email: jzaucha@gumed.edu.pl (J.M. Zaucha).

w przestrzeni okołoaortalnej i w okolicy wnęki wątroby oraz pnia trzewnego o maksymalnej wielkości do 43×17 mm. Śledziona na górnej granicy normy, obecna śledziona dodatkowa. W badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej skojarzonej z TK (PET/TK) potwierdzono wzmożony metabolizm znacznika w licznych grupach węzłowych po obu stronach przepony o wartościach SUV 16–6,8. W badaniach dodatkowych w morfologii krwi z odchylen stwierdzono niedokrwistość normocytarną (HGB 10,2 g/dl) oraz limfocytopenię $400/\mu\text{l}$. W badaniach biochemicznych OB 78 mm, podwyższone stężenie CRP 271,6 mg/ml, stężenie albuminy 2,9 g/dl oraz podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej. Aktywność LDH i poziom wapnia w normie. W badaniu histopat. węzła chłonnego nadobojczykowego rozpoznano klasyczny chłoniak Hodgkina podtyp mieszanokomórkowy (MC) CD30+, CD15+, w komórkach tła CD3+ i CD20+, Ki67+ w 50% komórek. W badaniu szpiku stwierdzono obniżoną do 30% komórkowość, nie wykazano obecności komórek chłoniaka Hodgkina. Chora otrzymała leczenie CHOP z szybką poprawą stanu ogólnego. Wymagała transfuzji masy erytrocytowej, stosowano czynniki wzrostu w profilaktyce pierwotnej. Uzyskano po 2. cyklu CHOP normalizację CRP. Przy zgłoszeniu się na 3. cykl CHOP stan ogólny był dobry, ale stwierdzono znaczny wzrost stężenia CRP. Z tego względu przed kolejnym cyklem wykonano badanie PET/TK, w którym zarejestrowano cechy aktywnej choroby.

Omówienie przypadku

Dane kliniczne

Przedstawiony przypadek dość dobrze ilustruje typowego starszego chorego z rozpoznaniem chłoniakiem Hodgkina. Stan sprawności chorej był na granicy stopnia 2. i 3., chora cierpiała na dokuczliwe objawy ogólne. Korelowało z tym niskie stężenie albuminy, które jest bardzo czułym wskaźnikiem nie tylko aktywności choroby, ale również ogólnego stanu sprawności. W badaniach obrazowych stwierdzono zajęcie licznych grup węzłowych, a w badaniu histopatologicznym wykazano postać mieszanokomórkową HL. Wysoki Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny (IPS) jest również charakterystyczny dla starszych chorych [1]. Jednak szczególnych danych klinicznych dotyczących tej grupy chorych jest niewiele z uwagi na to, że prospektywne badania kliniczne dotyczące HL rzadko obejmują tę grupę chorych [2]. Z dostępnych badań należy wymienić niedawno opublikowaną analizę 95 starszych chorych z HL. Objawy ogólne stwierdzono u ponad połowy (54%) pacjentów, podtyp stwardnienia guzkowego (NS), który dominuje u chorych młodszych, zaobserwowano tylko w 47%, a podtyp MC aż w 31% przypadków. Dodatkowo wykazano wysoką częstość IPS 4–7 (58%) i niski stan sprawności u 26% chorych [3]. Opublikowane dwie dekady wcześniej dane są podobne. Tam również większość pacjentów powyżej 60. roku życia miała rozpoznaną chorobę w stopniu 4.B (60,7%) i 3. B (26,7%) z częstszym zajęciem węzłów okołoaortalnych i biodrowo-pachwinowo-udowych (60%). Histologiczne podtypy NS i MC wykazano odpowiednio u 59% i 38% chorych [4].

Epidemiologia

Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina ma charakter dwuszczytowy. Pierwszy szczyt obserwuje się w 3. dekadzie życia, a drugi w 6. W populacji ludzi powyżej 60. roku życia zachorowalność, według danych brytyjskich, wynosi 5 przypadków na milion na rok, co stanowi około 20% zachorowań na chłoniaka Hodgkina [5, 6]. Szacuje się, że część starszych chorych umiera bez postawienia rozpoznania [2].

Rokowanie

Rokowanie u starszych chorych z HL jest nadal bardzo poważne, mimo że w ostatnich latach obserwuje się poprawę wyników leczenia HL, a w grupie ludzi młodszych wyleczalność sięga 80–90%. Dane szwedzkie dotyczące 6949 chorych z HL wskazują na poprawę rokowania w 3 ostatnich dekadach. Było to szczególnie widoczne w grupie wiekowej 36–80 lat, jednak nie dotyczyło to chorych powyżej 80. roku życia [7]. Podobną poprawę w 10-letnim względnym przeżyciu zaobserwowano w USA u chorych w wieku 45–59 i starszych [8]. Mimo tej poprawy 10-letnie względne przeżycie chorych w wieku 66–80 jest znacznie gorsze niż u młodszych chorych, co dowodzi, że wiek pozostaje bardzo silnym negatywnym czynnikiem rokowniczym [7]. W latach 90. szacowano, że prawdopodobieństwo zgonu w ciągu 10 lat od diagnozy zwiększa się z 40% dla chorych młodszych niż 50 lat do 60% dla chorych powyżej 50. roku życia [9]. Całkowitą remisję (CR) uzyskuje 61% chorych starszych, ale jeśli otrzymają oni całą zaplanowaną chemioterapię, wówczas odsetek CR wzrasta do 80% [9]. Nowsze badania również potwierdzają znacznie gorsze rokowanie starszych chorych [10]. W przedstawionym wcześniej badaniu 95 chorych przy medianie obserwacji 66 miesięcy prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) wynosiło odpowiednio 44% i 58%. Należy podkreślić, że rokowanie starszych chorych w stopniu 1. i 2., podobnie jak w młodszej grupie wiekowej, były znacznie lepsze niż w stopniu 3. i 4. [3]. Na przeżycie całkowite w analizie wieloczynnikowej wpływ miał wiek równy i większy od 70 lat oraz utrata zdolności do codziennej aktywności, co podkreśla rolę stanu ogólnego w rokowaniu w tej grupie chorych [3]. Podobnie w badaniu Landgrenea i wsp. w analizie wieloczynnikowej wzrastający wiek i niskie stężenia albuminy w momencie rozpoznania wiązało się z gorszym całkowitym przeżyciem [11].

U chorych na HL wiek powyżej 50 lat od dawna jest uznanym negatywnym czynnikiem progностycznym, mimo poprawy wyników leczenia w ostatnich latach [7]. Dotyczy to zarówno chorych w momencie rozpoznania jak i ze wznową choroby [11]. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych w wieku > 70 lat było statystycznie istotnie gorsze (mediana 24 miesiące) niż w wieku 60–69 (mediana 96 miesięcy) [11]. Należy podkreślić, że u starszych chorych wartość rokownicza IPS nie jest sprecyzowana, ponieważ wskaźnik ten u chorych z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina został opracowany na podstawie wyników leczenia osób poniżej 65. roku życia [11, 12].

Przyczyny gorszego rokowania u starszych chorych z chłoniakiem Hodgkina nie są jasne. Na wyniki leczenia

może mieć wpływ zwiększona toksyczność stosowanej chemio- i radioterapii, która zwiększa ryzyko śmiertelności związanej z leczeniem, co z kolei skłania często do zastosowanie suboptymalnego leczenia z uwagi na współwystępowanie innych schorzeń [10]. Może to jednak również wynikać z odmienności biologicznej choroby w porównaniu z chorymi młodszymi [11]. Wyraża się to częstszym występowaniem podtypu mieszanokomórkowego (około 30% chorych), bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym z częstszym występowaniem objawów ogólnych, gorszym stopniem sprawności w momencie rozpoznania i wyższym stopniem zaawansowania klinicznego.

Leczenie

Rozpoczęcie leczenia chorej schematem CHOP można uznać za kontrowersyjne. Jednak tak naprawdę nie ma powszechnie uznanego sposobu leczenia HL u ludzi starszych. Chemioterapię według schematu ABVD powszechnie uważa się za standard leczenia w tej grupie wiekowej, mimo że w badaniach, które utrwały pozycję ABVD w leczeniu HL, starsi chorzy stanowili tylko niewielki odsetek [3]. Doświadczenie kliniczne raczej sugeruje, że ABVD wydaje się zbyt toksyczny dla wielu starszych chorych, szczególnie tych powyżej 70. roku życia, a w takim wieku była przedstawiana chora [5, 13]. Skutkuje to opóźnieniem w leczeniu oraz redukcją dawek leków, co prowadzi do obniżenia względnej intensywności dawki (RDI) do 47% u chorych powyżej 65. roku życia leczonych 6 cyklami ABVD [14]. Jest to o tyle istotne, że zachowanie RDI powyżej 65% jest kluczowe dla lepszego przeżycia całkowitego u starszych chorych z HL [11]. Podobne doświadczenia dotyczące efektywności i tolerancji ABVD przedstawili Evens i wsp. Większość chorych (78%) otrzymywała czynniki wzrostu w profilaktyce pierwotnej, najczęściej pegfilgrastym. Wprawdzie względna intensywność dawki ABVD wynosiła 71%, a całkowity odsetek odpowiedzi sięgał 85%, z czego 73% to CR, to jednak tolerancja tego leczenia nie była dobra. Składała się na to głównie toksyczność bleomycyny, która dotyczyła niemal jednej trzeciej chorych (32%) i była obarczona 25% śmiertelności. Co warto pokreślić, toksyczność po bleomycynie występowała tylko u chorych otrzymujących G-CSF (38% chorych) [3].

Wobec powyższego, podejmowano próby zastosowania innego leczenia. Leczenie schematem BEACOPP w wersji podstawowej w porównaniu ze schematem COPP/ABVD w ramach prospektywnego badania niemieckiego HD9-elderly u chorych z zaawansowaną chorobą nie wykazało przewagi schematu BEACOPP, mimo lepszego przeżycia wolnego od niepowodzenia, ze względu na znacznie większą śmiertelność związaną z tym leczeniem [15]. Z tego względu poszukiwano skutecznego a jednocześnie akceptowalnego co do toksyczności schematu leczenia. W ramach grupy niemieckiej przeprowadzono dwa badania fazy drugiej. Jedno z zastosowaniem zmodyfikowanego schematu BEACOPP pod postacią BACOPP, który jednak okazał się nadal zbyt toksyczny [16]. Drugie z zastosowaniem gemcytabiny (schemat PVAG – prednizon, winkrystyna, adriamycyna i gemcytabina, 6–8 cykli), które wykazało dość dużą skuteczność tego schematu (szacowane prawdopodobieństwo

3-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (PFS) wynosiło 58%, a przeżycia całkowitego (OS) 66%) przy jednocześnie akceptowalnym profilu toksyczności (infekcje u 23% chorych, ale tylko jeden zgon związany z leczeniem) [17]. Profil toksyczności tego schematu mimo zastosowania wyższych dawek adriamycyny (50 mg/m²) wydaje się znacznie korzystniejszy niż schematu ABVD, co można wiązać z brakiem dakarbazyny i bleomycyny w PVAG [17]. Grupa brytyjska, z kolei, kontrolowała w ramach badania SHIELD bezpieczeństwo i skuteczność schematu VEPEMB (winblastyna, cyklofosfamid, prednizon, prokarbazyna, etopozyd, mitoksantron i bleomycyna) oryginalnie opracowanego przez włoską grupę badawczą [5]. W grupie 72 chorych z zaawansowaną postacią chłoniaka Hodgkina odsetek CR osiągnął 61% z przewidywanym prawdopodobieństwem 3-letnim OS i PFS odpowiednio 66% i 58%. Śmiertelność związana z leczeniem wynosiła 7%. W tym samym badaniu rejestrowano również chorych leczonych inaczej niż schematem VEPEMB. Zarejestrowano 36 chorych leczonych schematem ABVD. Spośród 22 chorych z zaawansowaną postacią choroby CR uzyskało 10 (46%) chorych, 4 chorych zmarło z powodów objawów toksycznych. Natomiast 19 chorych było leczonych schematem ChlVPP (chlorambucil, vinblastyna, prokarbazyna i prednizon), który często jest stosowany w UK u starszych chorych z HL [18]. Z 14 chorych z zaawansowaną postacią CR uzyskało tylko 3 (21%) chorych [5]. Podejmowano również próby zastosowania schematu CHOP w połączeniu z radioterapią, tak jak w omawianym przypadku. Doświadczenia z zastosowaniem CHOP u starszych chorych z zaawansowaną postacią HL dotyczą jednak małych liczebnie grup chorych. Badacze norwescy zastosowali CHOP u 29 chorych, z czego 11 miało postać wczesną (I–IIA), a 18 postać zaawansowaną (IIB–IV) choroby. U chorych z postacią wczesną odsetek CR wyniósł 64%, a 3-letnie PFS i OS odpowiednio 82 i 91%. Natomiast u chorych z postacią zaawansowaną CR udało się uzyskać u 72%, a 3-letnie PFS i OS odpowiednio u 67 i 72% chorych [19]. Polskie badanie przeprowadzone przez Walewskiego i wsp. dotyczyło 24 chorych, z czego 5 z postacią zaawansowaną choroby. U chorych z postacią wczesną odsetek całkowitych odpowiedzi wynosił 89%, a 3-letnie PFS 69%. Spośród chorych z zaawansowaną chorobą tylko u jednego uzyskano całkowitą odpowiedź, u pozostałych doszło do progresji choroby [20].

Brak trwałej odpowiedzi stwierdzony u przedstawianej chorej po zastosowaniu schematu CHOP przemawia za tym, że chorzy ci wymagają bardziej intensywnego leczenia, z drugiej strony brak istotnej toksyczności dowodzi jego bezpieczeństwa. Zastosowanie CHOP u chorych starszych z HL powinno być jednak ograniczone do badań klinicznych i póki co nie można tego schematu rekomendować jako skutecznego w rutynowej praktyce klinicznej. Wyniki leczenia chorych starszych z zaawansowaną postacią HL podsumowano w tabeli I.

Podsumowanie i rekomendacje postępowania

Przedstawiony w pracy przypadek chorej z zaawansowaną postacią chłoniaka Hodgkina wydaje się dobrze ilustrować obraz kliniczny tej grupy chorych oraz wyzwania związane

Tabela I – Wyniki leczenia starszych chorych z postacią zaawansowaną chłoniaka Hodgkina
Table I – The results of treatment options in the elderly patients with advanced Hodgkin's lymphoma

Schemat	Liczba chorych	Odsetek CR (%)	3-letnie PFS (%)	3-letnie OS (%)	Śmiertelność związana z leczeniem %
ABVD [3]	67	-	36*	46*	25
ABVD [5]	22	46	-	-	18
PVAG [17]	59	78	58	66	2
VEPEMB [5]	72	61	58	66	7
VEPEMB [21]	57	58	-	-	-
ChlVPP [5]	14	22	-	-	-
ChlVPP [18]	54	78	61	81,5	-
CHOP [19]	18	72	76	79	10
CHOP [20]	5	20	20	100	0

* 5-letnie.

z ich leczeniem. Potencjalnie chłoniak Hodgkina jest chorobą wyleczalną. Znacznie gorsze rokowanie chorych starszych wiąże się prawdopodobnie z odmienną biologią choroby, czego wyrazem jest częstsza prezentacja jako choroby zaawansowanej oraz częstsze występowanie podtypu MC, jak również trudnością utrzymania odpowiednio intensywnego leczenia. Brakuje wskaźnika prognostycznego dla chorych starszych. Być może nowe czynniki prognostyczne, takie jak ocena komórek nacieku [22] czy ocena profilu cytokinowego [23], będą przydatne w określeniu rokowania u ludzi starszych. Prawdopodobnie istnieje grupa chorych starszych odpowiadających na leczenie równie dobrze jak młodszy pacjenci. Należy podkreślić bardzo ważną rolę oceny stopnia sprawności dokonanej za pomocą wystandaryzowanych metod stosowanych u ludzi starszych w identyfikacji chorych kwalifikowanych do chemioterapii [24].

Z uwagi na brak danych z prospektywnych badań obecne rekomendacje dotyczące leczenia chorych starszych opierają się głównie na wynikach małych nierandomizowanych badań albo badań retrospektywnych [2]. Istnieje pewna zgodność co do leczenia chorych starszych z postacią wczesną (stopień I i II). Powinni oni otrzymać krótki kurs chemioterapii (2–4 cykli) z uzupełniającą radioterapią zmian wyjściowo zajętych. Schemat ABVD choć skuteczny, wydaje się zbyt toksyczny, z tego względu niektórzy preferują schemat VEPEMB [2, 21].

U chorych z postacią zaawansowaną rekomendacje leczenia są dużo trudniejsze. Schemat ABVD szczególnie w połączeniu z czynnikami wzrostu powinien być stosowany bardzo ostrożnie, a leczenie w przypadku pojawienia się toksyczności płucnej natychmiast przerwane. Alternatywnym sposobem leczenia dla chorych starszych, ale nie obciążonych, o wysokim stopniu sprawności może być schemat PVAG lub VEPEMB. U tzw. chorych „kruchych” można podjąć próbę leczenia schematem ChlVPP, co wiąże się jednak z małym prawdopodobieństwem uzyskania trwałej remisji. Najlepiej więc starszych chorych włączać do badań klinicznych z użyciem nowych leków. Nadzieje może budzić zastosowanie w pierwszej linii leczenia przeciwciała monoklonalnego anty-CD30 skoniugowanego z jednometylowaną aurystatyną (®brentuximab vedotin) hamującą polimeryzację tubulin, ale dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tego typu leczenia u ludzi starszych brakuje [25].

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję.

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Evens AM, Sweetenham JW, Horning SJ. Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study. *Oncology (Williston Park)* 2008;22(12):1369–1379.
- [2] Proctor SJ, Wilkinson J, Sieniawski M. Hodgkin lymphoma in the elderly: a clinical review of treatment and outcome, past, present and future. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71(3):222–232.
- [3] Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, Nabhan C, Karmali R, Hanson B, et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood* 2012;119(3):692–695.
- [4] Mir R, Anderson J, Strauchen J, Nissen NI, Cooper MR, Rafla S, et al. Hodgkin disease in patients 60 years of age or older. Histologic and clinical features of advanced-stage disease. The Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 1993; 71(5):1857–1866.

- [5] Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, Watson GC, Lucraft HH, Mainou-Fowler T, et al. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study. *Blood* 2012;119(25):6005-6015.
- [6] Stark GL, Wood KM, Jack F, Angus B, Proctor SJ, Taylor PR. Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *Br J Haematol* 2002;119(2):432-440.
- [7] Sjoberg J, Halthur C, Kristinsson SY, Landgren O, Axdorph Nygell U, Dickman PW, et al. Progress in Hodgkin lymphoma: a population-based study on patients diagnosed in Sweden from 1973-2009. *Blood* 2012;119(4):990-996.
- [8] Brenner H, Gondos A, Pulte D. Ongoing improvement in long-term survival of patients with Hodgkin disease at all ages and recent catch-up of older patients. *Blood* 2008;111(6):2977-2983.
- [9] Erdkamp FL, Breed WP, Bosch LJ, Wijnen JT, Blijham GB. Hodgkin disease in the elderly: A registry-based analysis. *Cancer* 1992;70(4):830-834.
- [10] Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Dohmke E, et al. Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients: A Comprehensive Retrospective Analysis From the German Hodgkin's Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(22):5052-5060.
- [11] Landgren O, Algernon C, Axdorph U, Nilsson B, Wedelin C, Porwit-MacDonald A, et al. Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of chemotherapy in relation to prognosis. *Haematologica* 2003;88(4):438-444.
- [12] 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(21):1506-1514.
- [13] Boell B, Gorgen H, Fuchs M, von Tresckow B, Engert A, Borchmann P. Feasibility and Efficacy of ABVD In Elderly Hodgkin Lymphoma Patients: Analysis of Two Randomized Prospective Multicenter Trials of the German Hodgkin Study Group (HD10 and HD11). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010;116(21):418.
- [14] Levis A, Merli F, Tamiasso S, Arcari A, Bellei M, Brugiattelli M, et al. ABVD Versus VEPMB in Elderly Hodgkin's Lymphoma Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110(11):2322.
- [15] Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, Pfistner B, Muller-Hermelink HK, Duhmke E, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005;16(1):124-131.
- [16] Halbsguth TV, Nogova L, Mueller H, Sieniawski M, Eichenauer DA, Schober T, et al. Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2010;116(12):2026-2032.
- [17] Boell B, Bredenfeld H, Goergen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;118(24):6292-6298.
- [18] McKendrick JJ, Mead GM, Sweetenham J, Jones DH, Williams CJ, Ryall R, et al. ChlVPP chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25(3):557-561.
- [19] Kolstad A, Nome O, Delabie J, Lauritzsen GF, Fossa A, Holte H. Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48(3):570-576.
- [20] Walewski J, Lampka E, Tajer J, Osiadacz W, Kraszewska E, Krzyzanowska JB, et al. CHOP-21 for unfavorable Hodgkin's lymphoma. An exploratory study. *Med Oncol* 2010;27(2):262-267.
- [21] Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A, Adamo F, Bertini M, Cavalieri E, et al. VEPMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. *Ann Oncol* 2004;15(1):123-128.
- [22] Tan KL, Scott DW, Hong F, Kahl BS, Fisher RI, Bartlett NL, et al. Tumor-associated macrophages predict inferior outcomes in classic Hodgkin lymphoma: a correlative study from the E2496 Intergroup trial. *Blood* 2012;120(16):3280-3287.
- [23] Casasnovas R-O, Mounier N, Brice P, Divine M, Morschhauser F, Gabarre J, et al. Plasma Cytokine and Soluble Receptor Signature Predicts Outcome of Patients With Classical Hodgkin's Lymphoma: A Study From the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(13):1732-1740.
- [24] Repetto L, Comandini D. Cancer in the elderly: assessing patients for fitness. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;35(3):155-160.
- [25] Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(18):2183-2189.