

Leczenie chłoniaka Hodgkina u osób starszych

Treatment of elderly patients with Hodgkin lymphoma

Olga Dobrzyńska, Tomasz Wróbel

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Wrocław

Streszczenie

W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w leczeniu chłoniaka Hodgkina (HL). Obecnie u młodszych chorych odsetek 5-letnich przeżyć sięga 70–80%. Dobre wyniki leczenia nie dotyczą jednak pacjentów powyżej 60. roku życia, którzy stanowią 15–30% wszystkich chorych na HL. U osób starszych choroba wiąże się z gorszym rokowaniem ze względu na częstsze występowanie HL w zaawansowanych stadiach, współistnienie innych schorzeń czy nietolerancję terapii. W piśmiennictwie brakuje doniesień na temat standardów postępowania i randomizowanych badań. W niniejszym artykule podsumowano dotychczasowe doniesienia na temat leczenia tej populacji chorych.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, starsi pacjenci, leczenie

Hematologia 2013; 4, 2: 97–102

Abstract

In recent years it has been progressed in treatment of patients with Hodgkin lymphoma (HL). Nowadays in younger patients, 5-year overall survival achieves 70–80%. Good effects of treatment do not apply to patients over 60, who comprise 15–30% of the total HL population. Elderly patients with HL carry a worse prognosis because of a higher incidence of advanced stages, comorbidities, or intolerance of treatment. The literature is sparse and no prospective randomized studies exist. This article summarizes treatment possibilities in this population of patients.

Key words: Hodgkin lymphoma, elderly patients, treatment

Hematologia 2013; 4, 2: 97–102

Wprowadzenie

Chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) występuje z częstością 1–3 przypadki na 100 000 osób rocznie. W krajach uprzemysłowionych stwierdza się dwa szczyty zachorowań: w wieku 15–34 i 50–55 lat. W ostatnich latach obserwuje się znaczny postęp w leczeniu HL. Wprowadzenie do terapii nowych protokołów — ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubi-

cyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) w dawkach eskalowanych lub standardowych — oraz postęp w stosowaniu radioterapii, spowodowały, że 5-letnie przeżycia całkowite (OS, *overall survival*) u młodszych pacjentów sięgają 70–80% [1]. Dobre wyniki leczenia HL nie dotyczą jednak starszych chorych — powyżej 60. roku życia, u których 5-letnie OS pozostają o połowę niższe i wynoszą 44% [2]. W licznych publikacjach wykazano, że starszy wiek w chwili rozpoznania jest niezależnym negatywnym czynnikiem rokow-

Adres do korespondencji: Olga Dobrzyńska, Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Wybrzeże L. Pasteura 4, 50–367 Wrocław, tel.: 71 784 25 76, faks: 71 327 01 12, e-mail: odobrzyńska@gmail.com

niczym [3, 4]. W najczęściej stosowanej w HL skali prognostycznej IPS (*International Prognostic Score*) dla zaawansowanych postaci HL wiek powyżej 45. roku życia uwzględnio jako negatywny czynnik rokowniczy; analiza ta nie obejmowała chorych powyżej 65 roku życia. W badaniach dotyczących grupy pacjentów powyżej 60. roku życia zaobserwowano, że istnieją trzy czynniki ryzyka korelujące z krótszym OS: wiek powyżej 70 lat, współistnienie innych schorzeń oceniane według geriatrycznej skali CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) oraz utrata zdolności do wykonywania codziennych, podstawowych czynności (ADL, *activities of daily living*) [5]. Wykazano, że współistnienie innych chorób wiąże się z gorszą tolerancją konwencjonalnej chemioterapii [2, 6, 7]. Ryzykowne jest przede wszystkim stosowanie antybiotyków antracyklinowych w tej grupie chorych, z uwagi na fakt, że współwystępowanie chorób serca to czynnik ryzyka rozwoju kardiomiopatii poantracyklinowej. Ponadto negatywny wpływ na powodzenie terapii ma częstsze występowanie u starszych pacjentów zaawansowanych stadiów choroby, podtypów histologicznych o bardziej agresywnym przebiegu tj. postaci mieszanokomórkowej (MC, *mixed cellularity*) i postaci z zanikiem limfocytów (LD, *lymphocyte depletion*), oraz współistnienie zakażenia wirusem Ebstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) [8]. Infekcja EBV w tej grupie wiekowej jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym i często wiąże się z zaawansowanym stadium choroby. Wśród młodszych chorych nie obserwowano tej korelacji [9–11].

Ze względu na gorszy stan ogólny chorych powyżej 60. roku życia i częste występowanie dodatkowych schorzeń stosowana terapia jest mniej intensywna niż u chorych młodszych, co z kolei prowadzi do zmniejszenia odsetka odpowiedzi i ogranicza szansę na wyleczenie [12–15]. Dowiedziono, że zarówno wysoka toksyczność leczenia, jak i zmniejszona intensywność dawki to czynniki będące przyczyną gorszego rokowania. W piśmiennictwie niewiele jest doniesień na temat terapii HL w starszej grupie wiekowej i brakuje standardów postępowania, a liczba randomizowanych badań jest ograniczona.

Leczenie I rzutu we wczesnych stadiach choroby

Chłoniak Hodgkina w stadiach I i II jest rzadkością u pacjentów w przedziale wieku 65–70 lat. Nieco częściej choroba we wczesnych stadiach występuje powyżej. 70 roku życia [9]. Feltl i wsp. [16]

u pacjentów we wczesnych stadiach stosowali tylko radioterapię na zajęte pola (IF-RT, *involved field radiotherapy*), osiągając 5-letni OS u 82% chorych. W badaniu niemieckiej grupy GHSG (*German Hodgkin Study Group*) 89 chorych powyżej 60. roku życia we wczesnych stadiach HL, obciążonych niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, poddano randomizacji do dwóch grup. Chorzy otrzymywali 4 kursy chemioterapii według schematu COPP/ABVD (cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) z następową radioterapią radykalną (EF-RT, *extended field radiotherapy*) lub IF-RT [17, 18]. Wyniki leczenia porównano z wynikami w populacji młodszych chorych. Szacowany 5-letni czas wolny od niepowodzenia leczenia (FFTF, *freedom from treatment failure*) uzyskano u 64% pacjentów, natomiast 5-letni OS — u 70% starszych chorych. Dla porównania odsetki w grupie młodszych chorych wyniosły odpowiednio 87% i 94%. Ponadto w grupie chorych starszych, u których stosowano EF-RT, obserwowano większą toksyczność związaną z leczeniem i wyższy wskaźnik niepowodzenia terapii. Szacowany 5-letni FFTF w grupie leczonej EF-RT wyniósł 58%, natomiast u chorych, u których stosowano IF-RT — 70% [5].

W badaniach HD10 i HD11 prowadzonych przez GHSG wyodrębniono populację łącznie 117 starszych osób we wczesnych stadiach choroby obarczonych korzystnymi i niekorzystnymi czynnikami ryzyka. W badaniu HD10 brało udział 68 pacjentów, mediana wieku wynosiła 65 lat, a w badaniu HD11 — 49 pacjentów, z medianą wieku 64 lata. W obu przypadkach stosowano 4 cykle według protokołu ABVD [19]. Toksyczność III/IV stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) obserwowano u 67% pacjentów w badaniu HD10 i u 69% w HD11. Niższy współczynnik intensywności dawki (RDI, *relative dose intensity*), ale i wysoką skuteczność terapii, tj. 5-letni czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*), osiągnęło odpowiednio 79% chorych w badaniu HD10 i 69% w badaniu HD11. Mimo wysokiego odsetka CR wynoszącego 89% obserwowano również wysoki współczynnik nawrotów i progresji — 14%. Ponadto 5-letni OS w grupie starszych pacjentów był o 10% krótszy niż u chorych młodszych. Choć stosowanie profilaktyki w postaci czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) jest kontrowersyjne w przypadku ABVD, to autorzy badania sugerują, że u chorych starszych może poprawiać RDI [19]. Jednak, szczególnie w grupie chorych w podeszłym wieku, nie bez

znaczenia pozostaje fakt, że zastosowanie G-CSF nasila toksyczność płucną związaną z bleomycyną (BLT, *bleomycin lung toxicity*) [20].

Zachęcające są także wyniki badania Grupy Norweskiej, z zastosowaniem mniej intensywnego leczenia w postaci protokołu CHOP (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon). W zależności od czynników ryzyka pacjentów leczono 2–4 cyklami według protokołu CHOP-21 z następową IF-RT. Obserwowano wysoki odsetek całkowitych remisji (CR, *complete remission*) oraz OS zbliżony do stwierdzanego u młodszych chorych (CR osiągnięto u 91% pacjentów, 3-letni OS — u 91%, a 3-letni PFS — u 82% chorych). Jednak badanie objęło zaledwie 11 pacjentów we wczesnych stadiach z medianą wieku 71 lat [21].

W grupie 48 chorych z medianą wieku 71 lat, leczonych 3 kursami według protokołu VEPEMB (winblastyna, cyklofosfamid, prokarbazyna, etopozyd, mitoksantron, bleomycyna, prednizon) z następową IF-RT, odsetek CR wyniósł 98%, a 5-letni czas wolny od nawrotu (FFS, *failure free survival*) i OS odpowiednio 79% i 94% [22]. Ponadto obserwowano relatywnie niewielki odsetek przypadków toksyczności hematologicznej III/IV stopnia według WHO (41%), natomiast nie odnotowano żadnego zgonu związanego z terapią.

Leczenie I rzutu w zaawansowanych stadiach choroby

„Złotym standardem” w leczeniu zaawansowanych postaci HL jest protokół ABVD. Zastosowanie tego leczenia u osób starszych wiąże się jednak z wysoką toksycznością hematologiczną, a — co za tym idzie — z niską intensywnością dawki i wysokim odsetkiem zgonów [5, 19]. Wszystko to sprawia, że skuteczność protokołu ABVD w grupie pacjentów powyżej 60. roku życia jest niższa, a odsetek CR w tej populacji chorych wynosi 45%, przy 18% zgonów związanych z terapią. W celu ograniczenia toksyczności porównywano schematy oparte na antracyklinach ze schematami bez antracyklin [23, 24]. Wykazano wyższą skuteczność protokołów opartych na antracyklinach w leczeniu starszych pacjentów, mimo że zastosowanie tych cytostatyków wiąże się z ryzykiem kardiomiopatii poantracyklinowej. U 56 chorych powyżej 60. roku życia leczonych według protokołu ChIVPP (chlorambucyl, winblastyna, prokarbazyna, prednizon) 5-letni EFS wyniósł 24%, a 5-letni OS — 30%, w porównaniu z 52% i 67% w grupie leczonej według schematu ChIVPP/ABV (chlorambucyl, winblastyna, prokarbazyna, prednizon, doksorubicyna,

bleomycyna, winkrystyna). W badaniu Langrena i wsp. [24] starszych chorych leczono według protokołów ABVD i MOPP (mechloretoamina, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). W grupie 88 pacjentów w wieku 60–92 lat włączonych do badania 5-letni OS wynosił odpowiednio 51% w przypadku stosowania schematu ABVD i 39% w przypadku schematu MOPP. Zaobserwowano także, że w grupie, w której stosowano protokoły oparte na antracyklinach, wyższy RDI przekraczający 65% wiązał się z lepszym rokowaniem, tj. dłuższym OS.

W badaniu HD9 grupy GHSG chorych poddano randomizacji do dwóch grup: 26 chorych leczono 8 cyklami COPP/ABVD, a 46 — 8 cyklami BEACOPP w standardowych dawkach. Wykazano, że choć standardowy protokół BEACOPP wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z COPP/ABVD (FFTF 74% v. 55%, odpowiednio), to dobry wynik leczenia nie koreluje z poprawą OS, przede wszystkim ze względu na wysoki odsetek zgonów związanych z terapią (21% v. 8% odpowiednio) [25]. Wysoka efektywność standardowego protokołu BEACOPP była bodźcem do przeprowadzenia kolejnego badania grupy niemieckiej z zastosowaniem modyfikacji tego leczenia pod postacią pominięcia etopozydu i redukcji dawki antracyklin — BACOPP (bleomycyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). Badanie objęło 65 chorych w wieku 60–75 lat leczonych 8 cyklami z następową IF-RT w grupie z częściową odpowiedzią na terapię [26]. Odsetek CR wyniósł 85%. Toksyczność III/IV stopnia według WHO obserwowano w 87% przypadków, natomiast odsetek zgonów związanych z leczeniem wyniósł 12%.

Kolejną próbą znalezienia kompromisu między skutecznością i toksycznością terapii było badanie GHSG z zastosowaniem protokołu PVAG (prednizon, winblastyna, adriamycyna, gemcytabina). Cykl PVAG to modyfikacja ABVD z zamianą bleomycyny i dakarbazyny na prednizon i gemcytabinę. Ten ostatni lek wykazuje aktywność w HL i jest coraz częściej stosowany w leczeniu nawrotu choroby [27]. W grupie 59 pacjentów w wieku 60–75 lat zastosowano 6–8 cykli leczenia, a w przypadku braku CR — dodatkowo IF-RT. Toksyczność III/IV stopnia według WHO obserwowano u 75% chorych. Całkowitą remisję osiągnęło 78% pacjentów. W trwającej 37 miesięcy obserwacji u 15 (10%) pacjentów stwierdzono progresję lub nawrót choroby, a 17 chorych zmarło, przy czym 8 zgonów wiązało się z HL, a jeden z toksycznością terapii. Szacowany 3-letni PFS wyniósł 66% [5, 28]. Protokół PVAG zawiera większą dawkę antracyklin

w porównaniu z ABVD, co może być przyczyną jego wyższej skuteczności, z kolei brak bleomycyny i dakarbazyny zmniejsza toksyczność płucną i działanie mielosupresyjne.

Wśród schematów leczniczych dobrze tolerowanych przez chorych powyżej 60. roku życia jest także CHOP-21. Wspomniane wcześniej badanie Kolstad i wsp. [21] objęło 18 chorych w zaawansowanych stadiach HL. Całkowitą remisję obserwowano u 93% chorych, 3-letnie OS — u 67%, natomiast 3-letnie PFS — u 72% pacjentów. Pełną, zaplanowaną terapię zrealizowano u 93% chorych. Mimo dobrych wyników konieczne są dalsze badania, ponieważ to przeprowadzone przez norweską grupę badawczą objęło niewielką grupę 29 pacjentów, w tym 18 w zaawansowanym stadium choroby [21].

Wspomniany wcześniej autorski protokół VEPEMB włoskiej grupy badawczej IIL (*Intergruppo Italiano Linfomi*) stał się podstawą badania SHIELD [23, 29]. W obu publikacjach IIL i SHIELD odsetek CR w zaawansowanych stadiach był zbliżony i wynosił 58% w IIL (57 osób w zaawansowanych stadiach choroby) i 61% w badaniu SHIELD (72 osoby w zaawansowanych stadiach choroby). W badaniu IIL 5-letnie OS wynosiło 32%, z kolei w badaniu SHIELD 3-letnie OS osiągnęło 62% chorych. W obu przypadkach obserwowano dobrą tolerancję terapii i niewielki odsetek (3%) zgonów związanych z leczeniem.

Podjęmowano również próby zastosowania alternatywnych protokołów w leczeniu chorych powyżej 60. roku życia, na przykład CVP/CEB (chlorambucyl, winblastyna, prokarbazyna, cyklofosfamid, etopozyd, bleomycyna, prednizon) [30] czy ODBEP (winkrystyna, doksorubicyna, bleomycyna, etopozyd, prednizon) [31]. Nie dowiedziono jednak ich wystarczającej skuteczności i charakteryzowały się wysoką toksycznością.

Z jednej strony chemioterapia oparta na antracyklinach jest najbardziej skutecznym leczeniem u starszych pacjentów z zaawansowaną postacią HL. Z drugiej strony, z uwagi na wysoką toksyczność terapii, mogą zaistnieć trudności w jej zastosowaniu u pacjentów powyżej 60. roku życia, szczególnie w grupie obciążonej schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Wybór schematu leczenia pozostaje zagadnieniem otwartym i wymaga dalszych badań.

Leczenie nawrotu

U pacjentów z oporną postacią HL, u których wystąpił nawrót choroby po pierwszym roku od osiągnięcia CR, podejmowane są próby reindukcji

przy użyciu innego protokołu, jednak w piśmiennictwie brakuje jednoznacznych wskazówek odnośnie do wyboru optymalnego leczenia. Pacjenci powyżej 60. roku życia są zwykle dyskwalifikowani z leczenia megachemioterapią wspomaganą autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), choć w badaniu Elstrom i wsp. [32] wykazano, że wybrani starsi pacjenci nieobciążeni innymi schorzeniami mogą odnieść korzyść z intensywnego leczenia. W badaniu wzięło udział 21 chorych z zaawansowanymi postaciami chłoniaków, w tym jeden pacjent z HL.

Opisywane są także próby stosowania schematów opartych na lomustynie lub gemcytabinie [33–35]. W jednym z badań w grupie 93 pacjentów dowiedziono, że schemat PECC (prednizon, chlorambucyl, etopozyd, lomustyna) oparty na lomustynie, standardowo stosowany w leczeniu paliatywnym, indukuje CR u 38% pacjentów powyżej 60. roku życia z nawrotem HL. Wykazano, że monoterapia gemcytabiną była także dobrze tolerowana przez starszych chorych [36]. Oki i wsp. [30] opisali zastosowanie gemcytabiny z rytuksymabem u pacjentów z nawrotowym HL. Do badania włączono chorych do 81. roku życia. Średni czas wolny od nawrotu wynosił 2,7 miesiąca [30].

Mimo dużego postępu w leczeniu HL u młodych chorych, u osób starszych rokowanie wciąż jest niepomyślne, a w ostatnich latach nie odnotowano sukcesów terapeutycznych, szczególnie w grupie pacjentów z zaawansowaną postacią choroby. nierozwiązanym problemem pozostaje znalezienie kompromisu między skutecznością a toksycznością leczenia, głównie u starszych pacjentów obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego, a także leczenie opornych i nawrotowych postaci HL. Nadzieją na przyszłość mogą się okazać nowe rozwiązania technologiczne, zmieniające farmakokinetykę leku, a co za tym idzie — występowanie działań niepożądanych, na przykład zastosowanie liposomów, hydrożelu czy nanocząsteczek. Zaobserwowano, że stosowanie doksorubicyny koniugowanej z pegylowanymi liposomami w znacznym stopniu zmniejsza jej kardiotoxyczność [37]. Rozwiązanie to wciąż jest niedoskonałe i wymaga dalszych badań.

Podjęmowane są również próby zastosowania nowych leków, między innymi przeciwciała monoklonalne anty-CD30 skoniugowanego z auristatyną o nazwie *brentuximab vedotin* (BV, SGN-35) w leczeniu HL opornego i nawrotowego. *Brentuximab vedotin* oddziałuje na komórki wykazujące ekspresję antygenu CD30, takie jak komórki

Hodgkina czy Reed-Sternberga, powodując ich apoptozę. Dotychczas opublikowane wyniki są bardzo zachęcające. W badaniu II fazy, w którym wzięło udział 102 chorych z nawrotową lub oporną postacią HL, redukcję masy guza obserwowano u 94%, natomiast odsetek CR wyniósł 34% [38]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że BV cechuje się niewielką toksycznością. Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych wymienia się: osłabienie, gorączkę, nudności, neutropenię I/II stopnia według WHO. Dość często obserwowano polineuropatię czuciową lub ruchową, jednak zaburzenie to w stopniu III dotyczyło odpowiednio 8% i 1% chorych. W pojedynczych przypadkach wykazywano zespół Stevensa-Johnsona oraz leukoencefalopatię. Ze względu na dobrą tolerancję BV może się okazać skutecznym lekiem również w grupie starszych chorych.

Nowym lekiem wykazującym aktywność w HL jest lenalidomid. Mechanizm działania lenalidomidu, standardowo stosowanego w szpiczaku plazmocytowym, nie został do końca poznany. Wiadomo, że lek wpływa na mikrośrodowisko komórek nowotworowych i angiogenezę. Trwają badania nad zastosowaniem lenalidomidu w monoterapii lub w skojarzeniu z ewerolimusem, panobinostatem oraz bendamustyną. U starszych chorych podejmuje się próby skojarzenia lenalidomidu z chemioterapią (modyfikacja protokołu ABVD + lenalidomid) [39].

Podsumowanie

Mimo że starsi pacjenci stanowią powiększającą się populację chorych na HL, to zaledwie 10% jest włączanych do badań klinicznych. Wciąż brakuje standardów postępowania u takich chorych, a terapia nadal pozostaje problematycznym zagadnieniem klinicznym i wymaga współpracy lekarzy wielu specjalności. Konieczne są dalsze badania nad nowymi metodami leczenia, które umożliwią znalezienie kompromisu między skutecznością a toksycznością i poprawią rokowanie u chorych w podeszłym wieku.

Piśmiennictwo

- Brenner H., Gondas A., Pulte D. Survival expectation of patient diagnosed with Hodgkin's lymphoma in 2006–2009. *Oncologist* 2009; 14: 806–813.
- Brenner H., Gondas 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: 2977–2983.
- Engert A., Ballova V., Haverkamp H. i wsp. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5052–5060.
- Proctor S.J., 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: 222–232.
- Klimm B., Diehl V., Engert A. Hodgkin's lymphoma in the elderly: a different disease in patients over 60. *Oncologist* 2007; 21: 982–990.
- 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: 1506–1514.
- Evens A.M., Helenowski I., Ramsdale E. i wsp. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin Lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood* 2012; 119: 692–695.
- Jarett R.F., Stark G.L., White J. i wsp. Impact of tumor Epstein-Barr virus status on presenting features and outcome in age-defined subgroups of patients with classic Hodgkin lymphoma: a population based study. *Blood* 2005; 106: 2444–2451.
- Stark G.L., Wood K.M., Jack F. i wsp. Hodgkin's disease in the elderly: a population based study. *Br. J. Hematol.* 2002; 119: 432–440.
- Shimoyama Y., Oyama T., Asano T. i wsp. Senile Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: a mini review. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2006; 46: 1–4.
- Yung L., Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2003; 361: 943–951.
- Proctor S.J., White J., Jones G.L. An international approach to the treatment of Hodgkin's disease in the elderly: launch of the SHIELD study programme. *Eur. J. Haematol. Suppl.* 2005; 66: 63–67.
- Proctor S.J., Rueffer J.U., Angus B. i wsp. Hodgkin's disease in the elderly: current status and future directions. *Ann. Oncol.* 2006; 13: 133–137.
- Erdkamp F.L., Breed W.P., Bosch L.J. i wsp. Hodgkin's disease in the elderly: a registry-based analysis. *Cancer* 1992; 70: 830–834.
- Guinee V.F., Giacco G.G., Durand M. i wsp. The prognosis of Hodgkin's disease in older adults. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 947–953.
- Feltl D., Vitek P., Zamecnik J. Hodgkin's lymphoma in the elderly: the results of 10 years of follow up. *Leuk. Lymphoma* 2006; 47: 1518–1522.
- Engert A., Schiller P., Josting A. i wsp. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extend-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3601–3608.
- Ferme C., Eghabali H., Meerwaldt J.H. i wsp. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1916–1927.
- Böll B., Gørgen H., Fuchs M. i wsp. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin Lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 i HD11 Trials. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 1522–1529.
- Evens A.M., Hong F. How can outcome be improved for older patients with Hodgkin Lymphoma? *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 1502–1505.
- Kolstad A., Nome O., Delabie J. i wsp. Standard CHOP-21 as first line treatment therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 570–576.

22. Levis A., Anselmo A.P., Ambrosetti A. i wsp. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 123–128.
23. Weeks C.D., Vose J.M., Linch J.C. i wsp. Hodgkin's disease in the elderly: improved treatment and outcome with doxorubicin-containing regimen. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1087–1093.
24. Langren O., Algemon C., Axdorph U. i wsp. Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of chemotherapy in relation to prognosis. *Haematologica* 2003; 88: 438–444.
25. Ballova V., Ruffer J.U., Haverkamp H. i wsp. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9 elderly). *Ann. Oncol.* 2005; 16: 124–131.
26. Halbsguth T., Nogova L., Mueller H. i wsp. 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: 2026–2032.
27. Younes A., Sureda A., Ben-Yehuda D. i wsp. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 18: 2197–2203.
28. Böll B., Brendenfeld H., Gorgen H. i wsp. Phase II study of PVAG (prednisolone, vinblastine, adriamycin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2011; 118: 6292–6298.
29. Proctor S.J., Wilkinson J., Jones G. i wsp. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study. *Blood* 2012; 19: 6005–6015.
30. Macpherson N., Klasa R.J., Gascoyne R. i wsp. Treatment of elderly Hodgkin's lymphoma patients with novel 5-drug regimen (ODBEP) a phase II study. *Leuk. Lymphoma* 2002; 43: 1395–1402.
31. Oki Y., Pro B., Fayad L.E. i wsp. Phase 2 study of gemcitabine in combination with rituximab in patients with recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2008; 112: 831–836.
32. Elstrom R.L., Martin P., Rua S.H. i wsp. Autologous stem cell transplant is feasible in very elderly patients with lymphoma and limited comorbidity. *Am. J. Hematol.* 2011; 12: 433–435.
33. Brusamolino E., Castelli G., Pagnucco G. i wsp. CAV (CCNU, melphalan, etoposide) chemotherapy as salvage treatment for relapsing or resistant Hodgkin disease. *Haematologica* 1990; 75: 340–345.
34. Brusamolino E., Orlandi E., Canevari A. i wsp. Results of CAV (CCNU, melphalan, etoposide) regimen as third-line salvage therapy for Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1994; 5: 427–432.
35. Lennard A.L., Carey P.J., Jackson G.H., Proctor S.J. An effective oral combination in advanced relapsed Hodgkin's disease prednisolone, etoposide, chlorambucil and CCNU. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1990; 26: 301–305.
36. Santoro A., Bredenfeld H., Devizzi L. i wsp. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of multicenter phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2615–2619.
37. Tacar O., Sriamornsak P., Dass C.R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J. Phar.* 2012; 65: 157–170.
38. Chen R., Palmer J.M., Thomas S.H. i wsp. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119: 6379–6381.
39. Böll B., Borchmann P., Topp M.S. i wsp. Lenalidomide in patients with refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2009; 148: 480–490.