VIA MEDICA

OPIS PRZYPADKU

Hematologia
2019, tom 10, supl. C, C7–C16
DOI: 10.5603/Hem.2019.0024
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2081–0768

Rola brentuksymabu vedotin w leczeniu chorych na opornego/nawrotowego chłoniaka Hodgkina na przykładzie dwóch opisów przypadków

The role of brentuximab vedotin in the treatment of patients with refractory/relapsed Hodgkin lymphoma based on two case reports

Monika Chełstowska, Krzysztof Jamroziak, Ewa Lech-Marańda, Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Artykuł przedrukowano za zgodą z: *Hematologia* 2019; 10 (2): 94–104. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Chłoniak Hodgkina (HL) jest dobrze rokującą postacią chłoniaka u większości chorych, u których uzyskuje się wyleczenie po zastosowaniu chemioterapii pierwszej linii. Jednak u 25–30% chorych przebieg HL jest niekorzystny i wymagają oni leczenia kolejnych linii. W leczeniu stosuje się intensywną polichemioterapię konsolidowaną przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (autologicznych lub allogenicznych). Poszukuje się również nowych leków. Obiecująca jest immunoterapia, między innymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko CD30 — brentuksymabem vedotin oraz przeciwciałami oddziałującymi na szlak PD1/PD-L1 i PD-L2 — niwolumabem, pembrolizumabem. Ustalenie optymalnego postępowania u chorych na nawrotowego i opornego HL wymaga jeszcze dalszych badań.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, oporny, nawrotowy, brentuksymab vedotin, transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych, opisy przypadków

Hematologia 2019; 10, supl. C: C7–C16

Abstract

Hodgkin lymphoma (HL) is a form of lymphoma with good prognosis in the majority of patients, who are cured after first line chemotherapy. However, in about 25–30% of patients, the course of the disease is unfavorable and patients require treatment of subsequent lines. In further treatment, intensive polychemotherapy is used, consolidated with hematopoietic stem cell transplantation (autologous or allogenic). Also new drugs are wanted. Immunotherapy is promising, including antibodies against CD30 — brentuximab vedotin, and antibodies, that affect the PD1/PD-L1 and PD-L2 pathways — nivolumab, pembrolizumab. Determining the optimal management of patients with relapse and refractory HL requires further investigation.

Key words: Hodgkin lymphoma, refractory, relapsed, brentuximab vedotin, hematopoietic stem cell transplantation, case reports

Hematologia 2019; 10, supl. C: C7–C16

Adres do korespondencji: Monika Chełstowska, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. 22 34 96 334, e-mail: monikache@wp.pl

Wprowadzenie

Chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) jest jednym z najczęściej występujących chłoniaków — stanowi około 10% wszystkich nowotworów limfoproliferacyjnych i odpowiada za 5% rocznej śmiertelności z powodu chłoniaków [1]. Zachorowania często dotyczą młodych pacjentów. Leczenie pierwszej linii oparte na polichemioterapii (najczęściej stosuje się schemat ABVD [adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna], rzadziej, u chorych z grupy wysokiego ryzyka, schemat BEACOPP [bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon] w dawkach eskalowanych [BEACOPP*esc*, BEACOPP *escalated*]) pozwala uzyskać wyleczenie u 70–80% chorych, pozostaje natomiast grupa stanowiąca do 30% wszystkich chorych, którzy wymagają leczenia drugiej i dalszych linii z powodu bądź pierwotnej oporności, bądź nawrotu (R/R HL, *relapsed/refractory* HL) po zakończeniu leczenia pierwszej linii [2]. W leczeniu drugiej linii chorych poddaje się polichemioterapii złożonej z innych cytostatyków niż zastosowane w leczeniu pierwszej linii (ICE [ifosfamid, karboplatyna, etopozyd], DHAP [wysokodawkowy deksametazon, cytarabina, cisplatyna], GBD [gemcytabina, bendamustyna, deksametazon]), a jako konsolidację leczenia u chorych na opornego HL wykonuje się przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Mimo tak intensywnego podejścia u pewnej grupy chorych (stanowiących ok. 10% całej populacji chorych na HL) nie udaje się uzyskać wyleczenia.

Dla chorych opornych na standardową chemioterapię poszukuje się nowych opcji terapeutycznych. Duży postęp wiąże się z wprowadzeniem do immunoterapii. Jedną z cząsteczek wykorzystanych jako cel terapeutyczny jest białko przezbłonowe CD30. Proteina ta należy do rodziny receptorów czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*) i występuje na komórkach niektórych chłoniaków (HL, chłoniak anaplastyczny z dużych komórek [ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*]).

Brentuksymab vedotin (BV) jest chimerycznym przeciwciałem klasy IgG1 o aktywności skierowanej przeciw białku CD30 na komórkach HL. Przeciwciało to jest sprzężone z monometyloaurystatyną E (MMAE) — substancją niszczącą mikrotubule, która po związaniu się leku z komórką wykazującą ekspresję CD30 przenika do wnętrza komórki docelowej i powoduje zahamowanie cyklu komórkowego oraz apoptozę [3]. Dodatkowe mechanizmy odpowiadające za efekt antynowotworowy BV to fagocytoza zależna od przeciwciał oraz bezpośredni wpływ tego leku na wewnątrzkomórkowe przekazywanie sygnału z cząsteczki CD30. Niewielka ilość MMAE przenika z komórek chłoniaka do otaczającego go mikrośrodowiska, niszcząc sąsiadujące komórki i w ten sposób zakłócając wpływ mikrośrodowiska promujący wzrost guza.

Początkowo wykazywano aktywność BV w zapobieganiu nawrotowi HL po auto-HSCT w grupie chorych na R/R HL. W badaniu II fazy [4] leczeniem objęto grupę chorych, którzy po auto-HSCT otrzymali 16 dawek BV (1,8 mg/kg mc.) w odstępach 3-tygodniowych. W momencie transplantacji u 71% osób występowała choroba oporna na wcześniej zastosowane leczenie. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wyniósł 75%, całkowitą remisję (CR) uzyskała 1/3 chorych (34%). Ten imponujący wynik potwierdzono w badaniu III fazy AETHERA (*A phase 3 study of brentuximab vedotin (SGN-35) in patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma following stem cell transplant*) [5], w którym porównano chorych leczonych BV po auto-HSCT (16 dawek co 3 tyg.) z grupą chorych otrzymujących w analogicznych przedziałach czasowych placebo. Średni czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) w grupie chorych leczonych BV był prawie 2-krotnie dłuższy niż u chorych przyjmujących placebo (42,9 *v.* 24,1 mies.).

Ponieważ wiadomo, że jakość odpowiedzi u chorych kwalifikowanych do auto-HSCT przekłada się na długoterminowe efekty leczenia, podjęto próby pogłębienia odpowiedzi na to leczenie, dołączając do schematów chemioterapii BV. Michallet i wsp. [6] podawali BV (1,8 mg/kg mc. 8. dnia) w skojarzeniu z gemcytabiną, winorelbiną i pegylowaną doksorubicyną liposomalną, uzyskując u wszystkich chorych co najmniej częściową remisję (PR, *partial remission*), a u 72,5% chorych — CR. Moskowitz i wsp, [7] z kolei podawali BV w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z dodatnim wynikiem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) po 6 wlewach BV. Chorych, którzy po 2 cyklach BV uzyskali CR metaboliczną stwierdzoną w badaniu PET, bezpośrednio poddawano auto-HSCT. Pacjenci z punktacją w skali Deauville (DS, *Deauville scale*) minimum 3 po 2 cyklach BV otrzymywali następnie dwa cykle ICE. Podanie dodatkowych 2 cykli ICE pozwoliło uzyskać wynik PET-negatywny u kolejnych 69% chorych. Łącznie 76% chorych uzyskało CR metaboliczną przed auto-HSCT. Cassaday i wsp. [8] od razu stosowali leczenie za pomocą BV w sko-

jarzeniu z chemioterapią ICE. Odsetek wszystkich odpowiedzi wyniósł 94%, 69% chorych uzyskało CR. Wszyscy chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie BV z ICE, przebyli procedurę auto-HSCT, u 19% w dalszej obserwacji stwierdzono progresję chłoniaka. Z kolei LaCasce i wsp. [9] przedstawili swoje doświadczenia w przygotowaniu chorych do auto-HSCT za pomocą BV z bendamustyną. Cykle podawano co 21 dni; po 2. cyklu chorzy, którzy uzyskali remisję, mogli być poddani auto-HSCT. Maksymalna liczba cykli chemioterapii wynosiła 6, po auto-HSCT kontynuowano leczenie podtrzymujące BV do łącznie 16 wlewów tego leku. Po średnio 2 cyklach chemioterapii (zakres 1–6 cykli) ORR wyniósł 92,5%, w tym CR 73,6%. Na 55 chorych leczonych BV z bendamustyną auto-HSCT poddano 40; 31 chorych (w tym 25 po auto-HSCT) otrzymywało leczenie podtrzymujące BV. Dwuletnie PFS wynosiło, odpowiednio, 69,8% i 62,6% u chorych poddanych auto-HSCT i u wszystkich leczonych chorych. W świetle tych wyników leczenie ratunkowe u chorych na R/R HL oparte na chemioterapii BV–bendamustyna wydaje się cechować dobrą skutecznością i akceptowalną toksycznością.

Ponieważ leczenie chorych na R/R HL niezmiennie pozostaje wyzwaniem dla współczesnego klinicysty, to autorzy niniejszej pracy postanowili przedstawić własne doświadczenia na podstawie analizy przebiegu leczeniu 2 młodych mężczyzn z R/R HL.

Opisy przypadków

Przypadek 1.

U 24-letniego mężczyzny rozpoznania klasycznego HL (cHL, *classic HL*) typu stwardnienia guzkowego (NS, *nodular sclerosis*) dokonano w sierpniu 2014 roku na podstawie badania histopatologicznego nadobojczykowego węzła chłonnego. W momencie rozpoznania u chorego występowały objawy ogólne (nocne poty, chudnięcie) i suchy kaszel. W badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) stwierdzano powiększone szyjne węzły chłonne, nieprawidłową litą zmianę o wymiarach 30 × 40 × 50 mm w przednim górnym śródpiersiu oraz powiększone liczne węzły chłonne (śródpiersiowe do 23 mm, przyaortalne do 15 mm, okna aortalno-płucnego 27 mm, przytchawicze dolne do 20 mm, prawej wnęki płucnej do 28 mm, lewej wnęki płucnej 20 mm, podostrogowe do 15 mm, lewe przedsercowe do 18 mm, prawe pachowe do 25 mm); nie obserwowano limfadenopatii w innych okolicach ani hepatosplenomegalii. W badaniu PET/CT opisano aktywną metabolicznie zmianę w śródpiersiu przednim (34 × 23 × 92 mm) ze standaryzowaną wartością wychwytu (SUV, *standarized uptake value*) 6,0, pakiet pod prawymi mięśniami piersiowymi o wymiarach 55 × 17 mm z SUV 4,6 oraz liczne drobne węzły chłonne powyżej przepony z SUV 2,1–8,5. W trepanobiopsji nie stwierdzono nacieków HL. Stopień zaawansowania klinicznego oceniono na IIB — wczesną postać z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (odczyn Biernackiego [OB] 76, > 4 regiony węzłów chłonnych nadprzeponowych). W leczeniu pierwszej linii chory otrzymał 8 cykli chemioterapii według protokołu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) (okres 09.2014 r.–06.2015 r.). Po 2 kursach ABVD wykonano badanie PET/CT, które ujawniło dobrą odpowiedź metaboliczną (3 pkt. w 5-stopniowej skali Deauville [DS]). Po 6 cyklach ABVD wykonano badanie CT szyi i klatki piersiowej (02.2015 r.); w przednim górnym śródpiersiu utrzymywała się nieprawidłowa lita zmiana o wymiarach 15 × 22 × × 30 mm, pozostałe zmiany węzłowe uległy całkowitej regresji. Miesiąc później (03.2015 r.) wykonano badanie PET, opisano progresję strukturalną i metaboliczną w węzłach chłonnych śródpiersiowym (7 mm, SUV 2,2), podpiersiowych (12 × 8 mm, SUV 2,8) oraz w prawym dole pachowym (10 mm, SUV 3,5). Klinicznie u chorego pojawił się nasilony świąd skóry. W badaniach laboratoryjnych stwierdzano przyspieszony OB (26 mm/h) oraz podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) (10,6 mg/l). Podjęto decyzję o podaniu 2 kolejnych cykli ABVD (leczenie zakończono w czerwcu 2015 r.).

W kolejnym badaniu PET z czerwca 2015 roku opisano dalszą progresję aktywności metabolicznej w prawych węzłach chłonnych podpiersiowych (SUV 3,7) oraz obecność aktywnego metabolicznie prawego węzła chłonnego pachowego (SUV 3,2). W lipcu 2015 roku wykonano biopsję chirurgiczną prawego węzła chłonnego szyjnego. W badaniu histopatologicznym stwierdzano utkanie cHL typu NS, komórki Reed-Sternberga (R-S) i Hodgkina o immunofenotypie CD30+, CD15+, PAX5+, fascyna+, MUM1+, CD20–, CD3–, ALK1–, makrofagi stanowiły 30% utkania guza (*score* 3). Klinicznie, poza limfadenopatią szyjną po prawej stronie, chory zgłaszał obecność nocnych potów i świądu skóry. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższoną leukocytozę z neutrofilią (liczba krwinek białych [WBC, *white blood count*] 12,51 G/l, bezwzględna liczba neutrofilów [ANC, *absolute neutrophil count*] 9,69 G/l), nieznaczną niedokrwistość (stężenie hemoglobiny [Hb] 11,9 g/dl), znacznie przyspieszony OB (88 mm/h) oraz wysokie stężenie

CRP 98,8 mg/l. W badaniu CT z września 2015 roku opisano prawe węzły chłonne szyjne o wymiarach 28 × 39 mm, prawe podobojczykowe do 22 × 40 mm, zmianę tkankową w przednim górnym śródpiersiu o wymiarach 14 × 18 mm, węzły chłonne przytchawicze do 21 × 26 mm, prawe węzły chłonne pachowe o wymiarach 11 × × 28 mm, lewe węzły chłonne pachowe o wymiarach 20 × 29 mm. Chorego zakwalifikowano do leczenia drugiej linii według schematu DHAP, konsolidowanego auto-HSCT. Pierwszy cykl DHAP otrzymał we wrześniu 2015 roku. W okresie regeneracji hematopoezy wykonano zabieg separacji komórek macierzystych. Po pierwszym cyklu chemioterapii DHAP u chorego cały czas utrzymywały się nocne poty i świąd skóry, pojawiła się bolesność powiększonych węzłów chłonnych i dołączyły się stany gorączkowe. Wykluczono tło infekcyjne gorączek, włączono objawowo steroidoterapię, uzyskując zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych oraz obniżenie parametrów stanu zapalnego.

Wobec braku efektu klinicznego leczenia według schematu DHAP chorego zakwalifikowano do leczenia trzeciej linii według schematu GBD (gemcytabina, bendamustyna, deksametazon). Od października do listopada 2015 roku chory otrzymał 2 cykle chemioterapii GBD. Leczenie było powikłane sepsą *Escherichia coli* i *Stenotrophomonas maltophila*. W badaniu CT po 2 cyklach GBD opisano powiększone węzły chłonne szyjne oraz regresję zagęszczeń i guzków w miąższu płuc. Pod koniec grudnia 2015 roku chory otrzymał trzeci cykl chemioterapii GBD. W wykonanym następnie CT stwierdzono remisję w zakresie szyjnych węzłów chłonnych oraz stabilizację w zakresie węzłów chłonnych klatki piersiowej. U chorego utrzymywały się stany gorączkowe. W posiewach krwi stwierdzano obecność flory bakteryjnej — pałeczki Gram-ujemne. W lutym 2016 roku choremu podano czwarty cykl GBD. W badaniu PET/CT z 29 lutego 2016 roku opisano regresję morfologiczną i metaboliczną prawych węzłów chłonnych podpiersiowych oraz prawych pachowych głębokich, nowe aktywne metabolicznie węzły chłonne pachowe (prawe 12 mm, SUV 3,6; lewe 9 mm, SUV 2,3. Odpowiedź oceniono jako 5 punktów w DS. Kontynuowano leczenie według schematu GBD do łącznie 5 cykli (do 03.2016 r.). Zbadano dawców rodzinnych chorego, stwierdzając brak dawcy w pełni zgodnego w zakresie układu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human lekocyte antigen*). Mimo braku remisji zdecydowano o wykonaniu u niego procedury auto-HSCT (04.2016 r.); w leczeniu kondycjonującym zastosowano chemioterapię BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan). Leczenie było powikłane zapaleniem śluzówek jamy ustnej o umiarkowanym stopniu nasilenia oraz gorączką neutropeniczną. W badaniu PET (z 06.2016 r.) opisano prawidłową aktywność i wielkość węzłów chłonnych szyjnych, stabilny obraz prawego węzła chłonnego pachowego (20 × 12 mm, SUV 3,4) oraz pojawienie się nowych aktywnych metabolicznie prawych węzłów chłonnych pachowych (14 mm, SUV 5,6). Odpowiedź oceniono na 5 punktów w DS. W badaniu CT z sierpnia 2016 roku w obrębie obu płuc stwierdzano nowe zagęszczenia o charakterze drobnych guzków, a ponadto opisano prawe pachowe węzły chłonne o wymiarach 28 × 21 mm. Chorego zakwalifikowano do leczenia piątej linii BV w monoterapii — leczenie rozpoczęto we wrześniu 2016 roku. W badaniach laboratoryjnych przy rozpoczynaniu leczenia stwierdzano umiarkowaną niedokrwistość normocytową (stężenie Hb 10,9 g/dl), znacznie przyspieszony OB (80 mm/h) i podwyższone stężenie CRP (41,9 mg/l). Chory otrzymał łącznie 11 wlewów BV; w ocenie po czterech wlewach (badanie PET z 11.2017 r.) uzyskano całkowitą remisję metaboliczną (CMR, *complete metabolic remission*).

Ze względu na nawrotowy charakter choroby i pierwotną chemiooporność zadecydowano o wykonaniu u chorego allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego. Po kondycjonowaniu według schematu Flu-Mel-tymoglobulina (fludarabina, melfalan, tymoglobulina) 24 maja 2017 roku przetoczono bez powikłań 6 × 10^6/kg mc. komórek CD34+. W okresie mielosupresji u chorego występowały stany gorączkowe, objawy zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz biegunka. Chorego poddano antybiotykoterapii o szerokim spektrum. Regeneracja układu krwiotwórczego przebiegała prawidłowo. Nie obserwowano objawów choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*), ale wystąpiła reaktywacja zakażenia CMV skutecznie leczona wyprzedzająco gancyklowirem. Obecnie chory pozostaje pod obserwacją w CR (*follow-up* 18 mies.).

Przypadek 2.

U 21-letniego chorego rozpoznania HL typu NS w stadium zaawansowania IVB według klasyfikacji z Lugano, z trzema niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi według Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (IPS, *International Prognostic Score*) dokonano w grudniu 2014 roku na podstawie badania histopatologicznego prawego węzła chłonnego szyjnego. W momencie rozpoznania u chorego występowały objawy ogólne (chudnięcie), świąd

skóry oraz prawostronna limfadenopatia szyjno-nadobojczykowa i śródpiersiowa. W badaniach laboratoryjnych z grudnia 2014 roku stwierdzano leukocytozę z neutrofilią (WBC 15,99 G/l, absolutna liczba ANC 11,12 G/l) oraz przyspieszony OB (33 mm/h). W badaniu CT szyi i klatki piersiowej z grudnia 2014 roku stwierdzano powiększone prawe węzły chłonne karkowe do 23 mm, prawe węzły chłonne szyjne do 25–34 mm, węzły chłonne nadobojczykowe obustronnie do 23 mm oraz węzły chłonne przytchawicze do 23 mm, w miejscu rozwidlenia aorty do 27 mm. W styczniu 2015 roku chory został przyjęty do Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHT). W badaniu przedmiotowym stwierdzano powiększone do 4 cm prawe węzły chłonne szyjno-nadobojczykowe i węzły chłonne łączące się w pakiety, nie obserwowano natomiast limfadenopatii obwodowej w pozostałych okolicach ani hepatosplenomegalii. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższoną leukocytozę z neutrofilią (WBC 23,73 G/l, ANC 18,65 G/l), przyspieszony OB (72 mm/h), podwyższone stężenie CRP (66,3 mg/l), nieznacznie podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) (482 j./l), podwyższone stężenia globulin alfa$_1$, alfa$_2$ i beta$_2$, hipergammaglobulinemię poliklonalną. W badaniu CT ze stycznia 2015 roku opisano powiększone do 40 × 25 mm prawe węzły chłonne szyjne (w pakiecie o łącznych wymiarach 65 × 44 × 90 mm), liczne satelitarne prawe węzły chłonne szyjne do 26 mm, lewe węzły chłonne szyjne do 14 mm, węzły chłonne w klatce piersiowej przednie śródpiersiowe do 35 × 45 mm w pakietach, przytchawicze dolne do 26 × 36 mm. Ponadto opisano powiększoną wątrobę (180 mm) oraz miernie powiększone węzły chłonne okołoaortalne (16 × × 14 mm). W badaniu PET/CT ze stycznia 2015 roku opisano aktywne metabolicznie po prawej stronie węzły chłonne szyjne — przygardłowy o wymiarach 20 × 15 mm (SUV 6,3) i w śliniance przyusznej 23 × 22 mm (SUV 8,2), masę guzowatą na poziomie II — węzły chłonne do 33 × 27 mm (SUV 8,3), na poziomie III — pakiet węzłów chłonnych wielkości 47 × 30 mm (SUV 8,4), na poziomie IV — 45 × 26 mm (SUV 8,5), na poziomie V — węzły chłonne wielkości 32 × 15 mm (SUV 6,5), 23 × 16 mm (SUV 7,1), 53 × × 23 mm (SUV 8,2). Opisano również aktywne metabolicznie węzły chłonne w klatce piersiowej (prawe górne przytchawicze 21 × 20 mm, SUV 6,5; pakiet węzłów chłonnych wielkości 39 × 31 mm, SUV 5; przednie powiększone węzły chłonne śródpiersiowe 46 × 23 mm, SUV 4,6; przy łuku aorty do 23 mm, SUV 5,4; przytchawicze dolne 39 × 17 mm, SUV 4,8; w śródpiersiu przednim pakiet węzłów chłonnych wielkości 82 × 28 mm, SUV 4,9). Poza tym opisano powiększone i aktywne metabolicznie prawe węzły chłonne pachowe (20 × 10 mm, SUV 6,5), nierównomiernie wzmożoną aktywność w śledzionie (SUV 2,6) i wzmożoną aktywność w kośćcu (SUV 3,5). W trepanobiopsji nie stwierdzono nacieków chłoniaka.

W lutym 2015 roku chory rozpoczął leczenie pierwszej linii według schematu ABVD. Po 2 cyklach chemioterapii ABVD wykonano badanie PET/CT, które ujawniło częściową regresję morfologiczną i metaboliczną zmian węzłowych (4 pkt. w DS), prawe węzły chłonne szyjne maksymalnie o wielkości 22 mm (SUV 1,3), węzły chłonne w klatce piersiowej maksymalnie o wymiarach 62 × 18 mm i 35 × 23 mm (SUV do 1,7) i całkowitą regresję zmian patologicznych poniżej przepony. Klinicznie uzyskano znaczne ograniczenie limfadenopatii szyjno-nadobojczykowej po prawej stronie i ustąpienie objawów ogólnych oraz świądu skóry. W badaniach laboratoryjnych stwierdzano prawidłową morfologię krwi, nieznacznie przyspieszony OB (18 mm/h) i podwyższone stężenie CRP (6,2 mg/l). Kontynuowano leczenie pierwszej linii do łącznie 6 cykli ABVD; chory zakończył leczenie w lipcu 2015 roku. W ocenie hematologicznej z sierpnia 2015 roku chory nie podawał dolegliwości; w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono limfadenopatii ani hepatosplenomegalii. W badaniach laboratoryjnych nie wykazano istotnych odchyleń. Jednak, na podstawie badania PET/CT, wysunięto podejrzenie progresji chłoniaka (nowy aktywny metabolicznie węzeł chłonny w przednim śródpiersiu, 20 × 20 mm, SUV 4,5), ponadto w śledzionie pojawiło się nowe drobne ognisko aktywne metabolicznie (SUV 2,5). W badaniu CT szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy nie było cech progresji chłoniaka, węzły chłonne szyjne wielkości maksymalnie do 15 mm, węzły chłonne w klatce piersiowej maksymalnie do 18 mm, wątroba powiększona o wymiarze 20 cm, śledziona granicznej wielkości 35 × 97 × × 130 mm (bez zmian ogniskowych).

Ze względu na niejasny charakter zmian w śródpiersiu we wrześniu 2015 roku wykonano u chorego mediastinotomię przymostkową. W badaniu histopatologicznym wycinka z guza śródpiersia opisano fragmenty zwłókniałego podścieliska i grasicy z resztkowym naciekiem cHL. nieliczne komórki Hodgkina i R-S o fenotypie CD30(+), Pax5(+/–), CD15 (odczyn niemiarodajny), CD20(–), część komórek Hodgkina i R-S z cechami apoptozy, pojedyncze komórki żywe.

W październiku 2015 roku chorego zakwalifikowano do leczenia drugiej linii według schematu DHAP, konsolidowanego auto-HSCT. W okresie

od listopada do grudnia 2015 roku chory otrzymał dwa cykle chemioterapii DHAP; po drugim cyklu wykonano aferezę krwiotwórczych komórek macierzystych. W badaniu PET ze stycznia 2016 roku uwidoczniono aktywny proces limfoproliferacyjny — aktywne metabolicznie węzły chłonne w śródpiersiu — na poziomie łuku aorty 25 × 19 mm (SUV 4,8), nowy przedni prawy węzeł chłonny śródpiersiowy 15 × 13 mm (SUV 3,2), nowe zagęszczenie guzkowe w segmencie 2. prawego płuca 10 × 6 mm (SUV 1,9) oraz niejednorodny wychwyt fluorodeoksyglukozy (FDG) w kośćcu ze zmianą ogniskową w Th11 (SUV 2,4). Klinicznie chory nie wykazywał objawów ogólnych ani świądu skóry. W badaniach laboratoryjnych morfologia krwi była prawidłowa, ponadto stwierdzono przyspieszony OB (34 mm/h) oraz podwyższone stężenia CRP (12,7 mg/l) i beta$_2$-globulin (5,6 g/l).

W lutym 2016 roku rozpoczęto u chorego leczenie trzeciej linii według schematu GBD. Do kwietnia 2016 roku otrzymał trzy cykle tej chemioterapii; leczenie było powikłane stanami gorączkowymi i infekcjami górnych dróg oddechowych, bez istotnej toksyczności hematologicznej. W maju 2016 roku w badaniu PET/CT opisano częściową regresję zmian węzłowych w śródpiersiu (węzły chłonne wielkości maksymalnie 15 × 12 mm z SUVmax 3,1) oraz drobne ognisko wzmożonego metabolizmu (bez zmian w CT) w Th11 (SUV 2,1); odpowiedź oceniono jako częściową remisję (PR, *partial remission*) metaboliczną (4 pkt. w DS).

W czerwcu 2016 roku podano choremu czwarty cykl chemioterapii GBD, a w lipcu 2016 roku przeprowadzono auto-HSCT. W leczeniu kondycjonującym zastosowano schemat BEAM. Okres agranulocytozy był powikłany sepsą *Escherichia coli*. W badaniu PET/CT z września 2016 roku opisano resztkowe zmiany w śródpiersiu, o granicznej aktywności metabolicznej (4 pkt. w DS), natomiast na podstawie badania PET/CT wykonanego 2 miesiące później (11.2016 r.) wysunięto podejrzenie progresji chłoniaka — opisano węzły chłonne szyjne wielkości do 14 mm (SUV 2,5), węzeł chłonny w okolicy prawej żyły ramienno-głowowej 15 mm (SUV 4,9), węzeł chłonny śródpiersiowy 18 × 10 mm (SUV 3,4) i resztkową masę w śródpiersiu 22 × 12 mm (SUV 1,2). Śledziona była granicznej wielkości 140 mm, bez zmian ogniskowych. Ponieważ badanie wykonano w okresie czynnej infekcji dolnych dróg oddechowych, to chorego obserwowano. W badaniu CT z lutego 2017 roku stwierdzano jednak dalszą progresję — węzły chłonne szyjne do 10 × 20 mm, prawe węzły chłonne ramienno-głowowe do 36 × × 38 mm. W badaniu PET z marca 2017 roku była widoczna progresja zmian węzłowych w śródpiersiu (górny prawy węzeł chłonny przytchawiczy 11 mm, SUV 4,2; dolne prawe węzły chłonne przytchawicze 30 × 23 mm, SUV 7,4; masa węzłowa przy łuku aorty 33 × 17 mm, SUV 1,5; węzły chłonne podostrogowe 20 × 16 mm, SUV 5,1; prawe węzły chłonne wnękowe z SUV 2,3). W badaniu CT z kwietnia 2018 roku opisano dalszą progresję wymiarów węzłów chłonnych w klatce piersiowej (prawe węzły chłonne najwyższe śródpiersia 34 × × 45 mm, dolne prawe przytchawicze 20 × 27 mm, dolne lewe przytchawicze 15 × 20 mm, podostrogowe 17 × 27 mm, prawe wnękowe 16 × 21 mm), ponadto w segmencie 2. prawego płuca opisano obraz „matowej szyby". U chorego wykonano bronchoskopię, w której stwierdzono obrzęk śluzówki drzewa oskrzelowego. Pobrano popłuczyny oskrzelikowo-pęcherzykowe (BAL, *bronchoalveolar lavage*) i wycinki z ostrogi oskrzela płata środkowego oraz aspirat węzłowy (TBNA, *transbronchial needle aspiration*). W BAL nie stwierdzono prątków kwasoodpornych, flory chorobotwórczej ani wzrostu grzybów. W badaniu preparatów węzłów chłonnych przyoskrzelowych wykazano obecność mas martwiczych oraz komórek nowotworowych o fenotypie CD30(+), CD15(+), CD3(–), CD20(–), CD79a(–), AE1/AE3(–), LCA (+/–).

W maju 2017 roku chorego zakwalifikowano do leczenia czwartej linii BV w monoterapii. W momencie kwalifikacji do leczenia stwierdzano u niego WBC 11,57 G/l, ANC 7,17 G/l i stężenie CRP 21,3 mg/l. Do października 2017 roku chory otrzymał 8 wlewów BV; w ocenie PET/CT uzyskano CMR. Zważywszy na młody wiek chorego i nawrotowy charakter chłoniaka chorego zakwalifikowano do allo-HSCT od w pełni zgodnego w układzie HLA dawcy rodzinnego. Po zastosowaniu kondycjonowania według schematu Ful-Mel 8 listopada 2017 roku wykonano allo-HSCT szpiku. Procedura była powikłana gorączką neutropeniczną; uzyskano poprawę stanu chorego po zastosowaniu empirycznej antybiotykoterapii o szerokim spektrum. Obecnie chory pozostaje pod obserwacją; do stycznia 2019 roku nie stwierdzono nawrotu chłoniaka (*follow-up* 14 miesięcy).

Dyskusja

Chłoniak Hodgkina jest jednym z częściej występujących chłoniaków, stanowi 0,5% wszystkich nowotworów i przyczynę 0,2% wszystkich zgonów z powodu nowotworów [9]. Zachorowalność na chłoniaka wynosi 2,5:100 tys./rok, a śmiertelność roczna — 0,3:100 tys. Choroba dotyczy zwłaszcza

młodych osób w wieku około 20 lat (rozpiętość wieku 15–40 lat) i osób powyżej 55. roku życia [10]. Nieco częściej chorują mężczyźni. Przeżycie 5-letnie szacuje się na 86,6% (dane z bazy SEER 18, 2008–2014). W momencie rozpoznania u 55% osób choroba ma stopień zaawansowania I–II (choroba lokalna), natomiast u 20% chorych jest ona zaawansowana (stopień IV). Pięcioletnie przeżycie zależy od wyjściowego zaawansowania choroby (92,3% w przypadku stopnia I, 72,9% w przypadku stopnia IV). Dlatego ważne jest wykrycie choroby na wczesnym etapie zaawansowania oraz wyłonienie grupy chorych źle rokujących, u których standardowe leczenie pierwszej linii nie gwarantuje uzyskania trwałego wyleczenia. Jednym z uznanych czynników ryzyka niekorzystnego przebiegu HL jest wysoki IPS. Wskaźnik ten obejmuje 7 czynników ryzyka (wiek > 45 lat, płeć męska, stopień zaawansowania klinicznego, WBC > 15 G/l, limfopenia < 0,6 G/l lub < 8%, stężenie Hb < 10,5 g/dl, stężenie albumin < 40 g/l) i pozwala stratyfikować chorych do grup niskiego (0–2 wg IPS) lub wysokiego ryzyka (≥ 3 wg IPS). Pięcioletnie PFS wynosi 84% u chorych bez czynników ryzyka i tylko 42% dla chorych obarczonych 5 i większą liczbą czynników ryzyka [11].

Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny opracowano w 1998 roku w grupie 5141 chorych leczonych według schematów ABVD i MOPP (chlormetyna, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). Niektórzy badacze kwestionują przydatność tego wskaźnika w dobie stosowania intensywnych schematów typu BEACOPP*esc* i dostępności badania PET/CT, szczególnie w kontekście wartości wczesnej oceny odpowiedzi hematologicznej po 2 cyklach chemioterapii. Kedmi i wsp. [12] opisali strategię leczenia chorych z grupy wysokiego ryzyka (87% chorych z IPS ≥ 3), uwzględniającą modyfikację leczenia na podstawie wyników wczesnej oceny PET/CT (po 2. cyklu chemioterapii). Wszyscy chorzy początkowo byli leczeni według protokołu BEACOPP*esc*. Pacjenci, którzy po 2 cyklach chemioterapii uzyskali CR lub PR, otrzymywali następnie 4 cykle chemioterapii ABVD. Pozostali pacjenci kontynuowali leczenie BEACOPP*esc* do łącznie 6 cykli. Po zakończeniu chemioterapii 5,8% chorych otrzymało uzupełniającą radioterapię z powodu choroby *bulky* w śródpiersiu. Wszyscy chorzy po 2 cyklach BEACOPP*esc* uzyskali minimum PR, w tym 75% chorych uzyskało CR. Pięcioletnie przeżycie w całej badanej populacji wyniosło 93% (co jest porównywalne z przeżyciem po podaniu 6 cykli BEACOPP*esc* szacowanego na 95%), natomiast zależało ono od tego, czy w ocenie PET/CT po 2. cyklu chemioterapii uzyskano CR, czy PR (OS wynosiło, odpowiednio, 98% *v.* 79%) [12]. Prognostyczna wartość wczesnej oceny PET/CT wydaje się bezsporna, dobrze definiując grupę chorych dobrze rokującą, z ujemnym wynikiem PET po 2 cyklach chemioterapii (3-letnie PFS wynoszące 95%) i grupę chorych z niekorzystnym rokowaniem, z dodatnim wynikiem badania PET/CT po 2 cyklach chemioterapii (3-letnie PFS wynoszące 28%) [13].

Wartość rokownicza podtypu histologicznego chłoniaka nie wydaje się istotna i istnieje mało opracowań na ten temat [14]. Klasyczna postać HL stanowi 95% wszystkich rozpoznań HL i dzieli się na 4 główne typy (niektórzy badacze wyróżniają jeszcze 5. typ — „bliżej nieokreślony" [NOS, *not otherwise specified*]). Najczęstszy jest podtyp NS występujący u 60–80% chorych. Podtyp ten nieco częściej występuje u kobiet, częściej zajęte są węzły chłonne nadprzeponowe, częstsze są wczesne stadia choroby. Podtyp mieszanokomórkowy (MC, *mixed cellularity*) dotyczy 15–20% chorych, wśród których dominują mężczyźni, osoby starsze (ale także dzieci), choroba częściej lokalizuje się poniżej przepony, ma charakter zaawansowany z obecnością objawów ogólnych. Podtyp bogaty w limfocyty (LR, *lymphocyte-rich*) jest rozpoznawany u 5% chorych (często u starszych mężczyzn), zwykle choroba jest ograniczona, a rokowanie w tej postaci jest dobre. Najgorzej rokuje podtyp ubogi w limfocyty (LD, *lymphocyte-depleted*), który jest najrzadziej rozpoznawany (< 1% chorych), występuje u osób starszych lub immunoniekompetentnych (w tym u chorych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*)]), częściej zajmuje lokalizacje pozawęzłowe i ma agresywny przebieg. Spośród wszystkich rozpoznań HL 5% stanowi nieklasyczna postać choroby — typ guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL, *nodular lymphocyte predominant* HL), różniąca się od postaci klasycznej ekspresją CD20 i brakiem ekspresji CD30 [15].

W dobie dostępności badań genetycznych poszukuje się molekularnych czynników pozwalających przewidzieć niekorzystny przebieg HL i oporność na stosowane leczenie. Sánchez-Espiridión i wsp. [16] zaproponowali model oceny ryzyka na podstawie analizy ekspresji 11 genów zaangażowanych w apoptozę komórki (*BCL2, BCL2L1, CASP3*), w cykl komórkowy (*CCNA2, CDC2, HMMR, CCNE2, CENPF*), w aktywację makrofagów (*LYZ, STAT1*) oraz genu *IRF4* (*MUM1*). Na podstawie analiz statystycznych wykazano, że ekspresja genów związanych z apoptozą i cyklem komórkowym wiąże się z niekorzystnym przebiegiem leczenia, natomiast ekspresja genów

związanych z aktywacją makrofagów i genu *IRF4* wydawała się powodować efekt protekcyjny. Model ryzyka oparty na analizie genetycznej pozwalał przewidywać odpowiedź na leczenie z dokładnością 70-procentową [16]. W przyszłości analiza czynników molekularnych będzie miała z pewnością istotny wpływ na ocenę ryzyka chorych oraz prognozowanie przebiegu choroby i wyników leczenia, ale wymaga to dalszych badań.

Rodzi się pytanie, czy standardowe leczenie pierwszej linii w postaci polichemioterapii ABVD lub stosowanej w niektórych ośrodkach dla chorych z grupy wysokiego ryzyka chemioterapii BEACOPP*esc* jest wystarczającą opcją kliniczną dla chorych wysokiego ryzyka. Próbę odpowiedzi na to pytanie podjęto, projektując badanie III fazy (ECHELON-1) służące porównaniu efektów leczenia chorych z nowo rozpoznanym HL za pomocą chemioterapii ABVD lub immunochemioterapii A + AVD (brentuksymab, adriamycyna, winblastyna dakarbazyna). Pierwotnym punktem końcowym badania było PFS, a drugorzędowym — OS. Wykazano niewielką przewagę schematu A + AVD nad schematem ABVD zarówno pod względem 2-letniego PFS (odpowiednio, 82,1% *v.* 77,2%), jak i CR (2-letnie OS 96,6% u chorych leczonych A + AVD *v.* 94,2% u chorych leczonych ABVD). Leczenie zgodnie z protokołem A + AVD wiązało się z wyższym odsetkiem występowania neutropenii (58% *v.* 45% u chorych leczonych ABVD), z częstszym występowaniem polineuropatii obwodowej (67% *v.* 43%), natomiast toksyczność płucna była porównywalna (1% w grupie chorych leczonych A + AVD i 3% w grupie chorych leczonych ABVD) [17].

Poszukuje się również innych cząsteczek mogących pełnić funkcję celów terapeutycznych. Jedną z nich jest CD40, cząsteczka o wysokiej ekspresji na komórkach nowotworowych wywodzących się z limfocytów linii B, której aktywacja promuje proliferację i przeżycie komórek nowotworowych. Opracowano przeciwciało monoklonalne przeciw CD40 (lukatumumab), którego efekt antynowotworowy w opornych/nawrotowych chłoniakach B-komórkowych nie-Hodgkina, jak również w HL badano w próbie klinicznej fazy IA/II. Wśród 111 włączonych osób było 37 chorych na HL. Średnia liczba linii poprzedzających leczenie eksperymentalne wynosiła 4. U 11,8% chorych uzyskano PR, a u kolejnych 32,4% — stabilizację choroby (SD, *stable disease*). Nie są to imponujące wyniki, ale należy wziąć pod uwagę, że po pierwsze do leczenia rekrutowano chorych ciężko przeleczonych (liczba zastosowanych linii leczenia u pojedynczych chorych sięgała 10), po drugie zaś immunoterapię stosowano jako jedyną opcję leczenia (być może, skojarzenie immunoterapii z chemioterapią pozwoliłoby poprawić efekty) [18].

Ponieważ nadzór immunologiczny pełni istotną rolę w mechanizmach blokujących rozwój nowotworów, a wiele nowotworów wytworzyło mechanizmy pozwalające ominąć nadzór układu immunologicznego, to, blokując ścieżki aktywujące mechanizmy odpornościowe i wytwarzając w ten sposób tolerancję dla komórek nowotworowych, opracowano metody terapeutyczne znoszące tolerancję immunologiczną dla nowotworów. Receptor programowanej śmierci komórki (PD-1, *programmed death 1*) jest cząsteczką, która poprzez wiązanie się ze swoimi ligandami (PD-L1 i PD-L2) hamuje aktywację limfocytów T i w ten sposób blokuje aktywność antynowotworową układu immunologicznego. W komórkach R-S wykazano nadekspresję ligandów dla PD-1 (w przebiegu mutacji lub amplifikacji w zakresie chromosomu 9p24, aktywujących szlak JAK–STAT; również zakażenie EBV zwiększa ekspresję PD-L1 i PD-L2 w EBV-dodatnich komórkach HL) [19, 20]. Znane są obecnie przeciwciała monoklonalne blokujące oś PD-1–PD-L1/L2. Pidilizumab, niwolumab i pembrolizumab blokują PD-1. Są również przeciwciała monoklonalne blokujące ligandy dla PD-1 (MPDL3280A) [21].

Ansell i wsp. [22] zaprezentowali w 2015 roku obiecujące wyniki leczenia 23 ciężko przeleczonych chorych z nawrotem chłoniaka po leczeniu BV i auto-HSCT. U 17% chorych uzyskano CR, u 70% PR, u pozostałych 13% SD. Sześciomiesięczne PFS wyniosło 86%. Powodami rezygnacji z kontynuacji leczenia były kwalifikacja do transplantacji szpiku (26%), progresja choroby w toku leczenia niwolumabem (17,3%) oraz toksyczność leczenia (8,7%) [22]. Skuteczność niwolumabu w leczeniu chorych z opornym HL potwierdzono także w badaniu II fazy, w którym leczeniu poddano 80 chorych (49% chorych otrzymało wcześniej ≥ 5 linii leczenia) po niepowodzeniu auto-HSCT i leczenia brentuksymabem. U 66,3% chorych uzyskano obiektywną odpowiedź (8,8% CR, 57,5% PR). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie (25%), reakcje związane z infuzją (20%), wysypka i świąd skóry, gorączka, bóle stawów, nudności i biegunka; obserwowano również neutropenię, wzrost aktywności lipazy i transaminaz, immunologiczne zapalenie płuc i wątroby; u 1 chorego wystąpiła niewydolność wielonarządowa [23]. Również inne przeciwciało anty-PD-1, pembrolizumab, jest stosowane z dobrym efektem u chorych na R/R HL [24]. W badaniu KEYNOTE-013 wykazano bezpieczeństwo i skuteczność tego leku.

Odsetek wszystkich odpowiedzi wynosił 53%, w tym 20% CR. Toksyczność występowała w stopniu umiarkowanym i obejmowała toksyczność płucną oraz zaburzenia czynności tarczycy. Toczą się badanie II fazy służące ocenie pembrolizumabu w monoterapii w RR/HL (NCT02453594), badanie II fazy, w którym jest oceniana rola pembrolizumabu w leczeniu podtrzymującym remisję po auto-HSCT (NCT02362997) oraz badanie I/II fazy, w którym jest oceniana skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią ICE (jako leczenie drugiej linii) lub pembrolizumabu w skojarzeniu z BV (jako leczenie minimum trzeciej linii u chorych z progresją po auto-HSCT) (NCT02408042).

Trwają badania nad zastosowaniem kilku nowych leków w leczeniu R/R HL, ale są to dopiero wstępne doniesienia i potrzeba większej liczby badań, by ocenić kliniczną przydatność nowych leków. Są to: pakritinib (inhibitor JAK2) (badanie I fazy, ORR 14%) [25], INCB040093 (inhibitor PI3Kδ) i INCB039110 (wybiórczy inhibitor JAK1). INCB040093 stosowany w monoterapii u kilku chorych na HL wywołał obiektywną odpowiedź u 50% chorych (CR u 1 chorego), natomiast skojarzenie INCB040093 z INCB039110 pozwoliło uzyskać ORR na poziomie 67% (CR u 2 chorych) [21].

Być może jednak opcją terapeutyczną dla chorych na R/R HL nie są nowe leki, ukierunkowane na cele molekularne lub związane z biologią komórek HRS, lecz standardowe metody leczenia polegające na możliwości zastosowania intensywnego leczenia konsolidowanego HSCT od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego. Rashidi i wsp. [26] przedstawili w 2016 roku metaanalizę 42 doniesień poświęconych problematyce allo-HSCT w HL. Łącznie przeanalizowano 1850 chorych. Uwzględniono analizę przeżycia wolnego od nawrotu (RFS *relapse-free survival*) i OS w okresie 6 miesięcy oraz 1,2 i 3 lat obserwacji. Sześciomiesięczne RFS wyniosło 77%, a 6-miesięczne OS — 83%. W miarę trwania obserwacji obniżało się zarówno RFS, jak i OS, wynosząc po 3 latach, odpowiednio, 31% i 50%. Zwrócono uwagę, że w przypadku transplantacji szpiku przeprowadzonych po 2000 roku uzyskiwano wyższe wartości zarówno RFS, jak i OS. Również jakość odpowiedzi przed allo-HSCT szpiku przekładała się zarówno na RFS, jak i na OS. Autorzy konkludują, że obniżenie śmiertelności związanej z procedurą transplantacji i ryzykiem śmiertelności o 5–10%, obserwowane po 2000 roku, czyni tę opcję terapeutyczną wartościową dla chorych na R/R HL [26].

Podsumowanie

Mimo wielu lat doświadczeń w leczeniu chorych na HL oraz dobrego rokowania u większości chorych leczenie pewnej grupy pacjentów z oporną i nawrotową postacią choroby pozostaje wyzwaniem. Na podstawie analizy opisanych dwóch chorych przedstawiono konkretne problemy związane się z wczesnym wykryciem oporności na stosowane leczenie i zaplanowaniem optymalnego leczenia drugiej i kolejnych linii. Z pomocą przychodzą liczne badania nad biologią komórek HL, które owocują wprowadzaniem do praktyki klinicznej nowych leków. Wydaje się jednak, że niezmiennie istotna w leczeniu chorych na R/R HL pozostaje rola przeszczepiania auto- i allo-HSCT. Być może, przełomem w leczeniu chorych po transplantacji szpiku będzie stosowanie leczenia podtrzymującego w postaci immunoterapii (badania nad zastosowaniem w tym wskazaniu BV i pembrolizumabu).

Piśmiennictwo

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017; 67(1): 7–30, doi: 10.3322/caac.21387, indexed in Pubmed: 28055103.
2. Donato EM, Fernández-Zarzoso M, Hueso JA, et al. Brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: an evidence-based review. Onco Targets Ther. 2018; 11: 4583–4590, doi: 10.2147/OTT.S141053, indexed in Pubmed: 30122950.
3. van de Donk NW, Dhimolea E. Brentuximab vedotin. MAbs. 2012; 4(4): 458–465, doi: 10.4161/mabs.20230, indexed in Pubmed: 22684302.
4. Younes A, Gopal A, Smith S, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012; 30(18): 2183–2189, doi: 10.1200/jco.2011.38.0410.
5. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015; 385(9980): 1853–1862, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9, indexed in Pubmed: 25796459.
6. Michallet AS, Guillermin Y, Deau B, et al. Sequential combination of gemcitabine, vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin and brentuximab as a bridge regimen to transplant in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Haematologica. 2015; 100(7): e269–e271, doi: 10.3324/haematol.2015.124784, indexed in Pubmed: 25840598.
7. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised,

open-label, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015; 16(3): 284–292, doi: 10.1016/S1470-2045(15)70013-6, indexed in Pubmed: 25683846.
8. Cassaday RD, Fromm J, Cowan AJ, et al. Safety and activity of brentuximab vedotin plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: initial results of a phase I/II trial. Blood. 2016; 128: 1834.
9. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html. (25.04.2019).
10. https://www.cancer.org/cancer/hodgkin-lymphoma/causes-risks-prevention/risk-factors.html. (25.04.2019).
11. 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, doi: 10.1056/NEJM199811193392104, indexed in Pubmed: 9819449.
12. Kedmi M, Apel A, Davidson T, et al. High risk advanced stage Hodgkin lymphoma is well controlled with 2 cycles of escalated Beacopp followed by 4 cycles of ABVD in patients who rapidly achieve metabolic CR on interim PET/CT scan. Blood. 2014; 124(21): 4442.
13. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. J Nucl Med. 2013; 54(5): 683–690, doi: 10.2967/jnumed.112.110890, indexed in Pubmed: 23516309.
14. Wróbel T, Puła B. Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka Hodgkina. Hematologia. 2017; 8(3): 163–176, doi: 10.5603/hem.2017.0021.
15. Wróbel T. Chłoniak Hodgkina. In: Krzakowski M, Warzocha K. ed. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II. Via Medica, Gdańsk 2013: 981–990.
16. Sánchez-Espiridión B, Montalbán C, López A, et al. Spanish Hodgkin Lymphoma Study Group. A molecular risk score based on 4 functional pathways for advanced classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2010; 116(8): e12–e17, doi: 10.1182/blood-2010-02-270009, indexed in Pubmed: 20479282.
17. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. ECHELON-1 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2018; 378(4): 331–344, doi: 10.1056/NEJMoa1708984, indexed in Pubmed: 29224502.
18. Fanale M, Assouline S, Kuruvilla J, et al. Phase IA/II, multicentre, open-label study of the CD40 antagonistic monoclonal antibody lucatumumab in adult patients with advanced non-Hodgkin or Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2014; 164(2): 258–265, doi: 10.1111/bjh.12630, indexed in Pubmed: 24219359.
19. Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2010; 116(17): 3268–3277, doi: 10.1182/blood-2010-05-282780, indexed in Pubmed: 20628145.
20. Green MR, Rodig S, Juszczynski P, et al. Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy. Clin Cancer Res. 2012; 18(6): 1611–1618, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1942, indexed in Pubmed: 22271878.
21. Grover NS, Park SI. Novel targeted agents in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma therapy. Pharmaceuticals (Basel). 2015; 8(3): 607–636, doi: 10.3390/ph8030607, indexed in Pubmed: 26393619.
22. Ansell SM, Lesokhin A, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015; 372(4): 311–319, doi: 10.1056/nejmoa1411087.
23. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016; 17(9): 1283––1294, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X, indexed in Pubmed: 27451390.
24. Moskowitz CH, Ribrag V, Michot J, et al. PD-1 blockade with the monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in patients with classical hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: Preliminary results from a phase 1b study (KEYNOTE-013). Blood. 2014; 124: 290–290.
25. Younes A, Romaguera J, Fanale M, et al. Phase I study of a novel oral Janus kinase 2 inhibitor, SB1518, in patients with relapsed lymphoma: evidence of clinical and biologic activity in multiple lymphoma subtypes. J Clin Oncol. 2012; 30(33): 4161––4167, doi: 10.1200/JCO.2012.42.5223, indexed in Pubmed: 22965964.
26. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant. 2016; 51(4): 521—528, doi: 10.1038/bmt.2015.332, indexed in Pubmed: 26726948.