

# Konsensus ekspertów Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków w zakresie postępowania w nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniaku Hodgkina w 2020 roku

## Consensus of the Polish Lymphoma Research Group experts on the management of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma in 2020

Jan Maciej Zaucha<sup>1\*</sup>, Tomasz Wróbel<sup>2\*</sup>, Anna Czyż<sup>2</sup>, Iwona Hus<sup>3</sup>,  
 Ewa Lech-Marańda<sup>3</sup>, Wojciech Jurczak<sup>4</sup>, Lidia Gil<sup>5</sup>, Sebastian Giebel<sup>6</sup>,  
 Wiesław W. Jędrzejczak<sup>7</sup>, Tadeusz Robak<sup>8</sup>, Jan Walewski<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

<sup>3</sup>Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

<sup>4</sup>Klinika Onkologii Klinicznej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 — Państwowego Instytutu Badawczego, Oddział w Krakowie

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego  
 Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>6</sup>Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 — Państwowego Instytutu Badawczego, Oddział w Gliwicach

<sup>7</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych  
 Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

<sup>8</sup>Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>9</sup>Klinika Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 — Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie

### Streszczenie

*W Polsce rozpoznaje się rocznie 800–900 chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (cHL). Mimo relatywnie bardzo dobrych wyników leczenia pierwszej linii u 20–25% chorych dochodzi do nawrotu choroby i szanse na ich wyleczenie stają się znacznie mniejsze. W pracy przedstawiono konsensus polskich ekspertów dotyczący postępowania u chorych na nawrotowego i opornego na leczenie cHL w 2020 roku, uwzględniając ogólnie przyjęte zalecenia międzynarodowe, wskazania rejestracyjne oraz polskie warunki refundacyjne. Przedstawione rekomendacje poddano pod głosowanie autorów konsensusu. Rekomendacje, które zostały przyjęte większością w głosowaniu, przedstawiono w pracy. Przy każdej rekomendacji przywołano najważniejsze informacje przemawiające za jej zasadnością oraz informacje uzasadniające zdania odrębne autorów konsensusu.*

**Słowa kluczowe:** leczenie nawrotowego/opornego chłoniaka Hodgkina, konsensus, Polska Grupa Badawcza Chłoniaków

*Hematologia 2020; 11, 4*

**Adres do korespondencji:** Jan Maciej Zaucha, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, e-mail: jzaucha@gumed.edu.pl

\*Równy udział w przygotowaniu pracy

## Abstract

*In Poland, 800–900 new cases of classical Hodgkin's lymphoma (cHL) are diagnosed annually. Despite relatively good results of first-line treatment, 20–25% of patients relapse and the chances of their cure become much smaller. The paper presents the consensus of the Polish experts on the management of patients with relapsed and refractory cHL in 2020, taking into account generally accepted international recommendations, approved indications and the Polish reimbursement conditions. The proposed recommendations were voted by all authors. The recommendations that were agreed by the majority are presented in the paper. For each recommendation, the most important information supporting its legitimacy and information justifying the dissenting opinions of the authors of the consensus were quoted.*

**Key words:** treatment of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma, consensus, Polish Lymphoma Research Group

*Hematologia 2020; 11, 4*

## Wprowadzenie

Leczenie chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) jest przykładem spektakularnego postępu w hematologii. Współcześnie możliwe jest całkowite wyleczenie większości chorych, a prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia sięga 85–90% [1]. Nadal jednak u 20–25% chorych, u których dochodzi do nawrotu choroby, szanse na wyleczenie są bardzo ograniczone.

Ostatnie lata przyniosły istotny postęp zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu HL. W 2011 roku zarejestrowano brentuksymab vedotin (BV), a w ostatnich latach inhibitory punktów kontrolnych (CPI, *check-point inhibitors*), takie jak niwolumab i pembrolizumab. W powszechnej praktyce i w badaniach klinicznych coraz większe znaczenie ma ocena aktywności metabolicznej zmian w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej sprzężonej z badaniem tomografii komputerowej (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*), nie tylko w ocenie odpowiedzi na leczenie, ale również w monitorowaniu i modyfikowaniu terapii. Zgodnie z danymi literaturowymi HL jest awidny w badaniu PET/CT u niemal wszystkich chorych [2], poza kazuistycznymi doniesieniami [3].

Z myślą o chorych na opornego i nawrotowego (R/R, *relapsed/refractory*) HL poszukiwane są nowe sposoby leczenia uwzględniające wczesne skojarzenie immunoterapii z chemioterapią, zastosowanie inhibitorów deacetylazy histonowej (HDAC, *histone deacetylases*), inhibitorów kinazy Janusowej typu 2 (JAK2, *Janus 2 kinase*), a ostatnio również genetycznie zmodyfikowanych limfocytów (zmodyfikowanych ge-

netycznie autologicznych limfocytów T [CAR-T, *chimeric antigen receptor T-lymphocytes*]) [4]. Istotny postęp dotyczy również przeszczepiania allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HCT, *allogeneic hematopoietic cell transplantation*) u chorych na HL.

Celem niniejszego konsensusu przygotowanego przez polskich ekspertów było syntetyczne przedstawienie najważniejszych współczesnych dylematów klinicznych dotyczących leczenia R/R klasycznego zaawansowanego HL (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) w Polsce oraz rekomendacji dotyczących postępowania.

Mając na uwadze wyniki badań klinicznych, zalecenia międzynarodowych towarzystw naukowych oraz różny stopień siły dowodów klinicznych, a także specyfikę leczenia HL w Polsce wynikającą z ograniczeń refundacyjnych, zróżnicowanych preferencji i doświadczenia poszczególnych ośrodków hematologicznych, autorzy Konsensusu przyjęli następujące założenia metodologiczne:

- 1) przygotowano propozycje brzmienia poszczególnych rekomendacji klinicznych. Każdą rekomendację poddano pod głosowanie autorów Konsensusu;
- 2) rekomendacje, które zostały przyjęte w głosowaniu, przedstawiono poniżej w treści dokumentu. Przy każdej rekomendacji przywołano najważniejsze informacje *pro* oraz *contra*. Tam, gdzie miało to zastosowanie, w opisie przywołano również zdanie odrębne danego autora Konsensusu;
- 3) dodatkowo przy rekomendacjach wskazano siłę dowodu klinicznego oraz poziom rekomendacji [5, 6] na podstawie kryteriów ujętych w tabeli 1.

**Tabela 1.** Rekomendacje ekspertów Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków dotyczące postępowania w nawrotowym/opornym klasycznym chłoniaku Hodgkina**Table 1.** Recommendations of experts from the Polish Lymphoma Research Group regarding the management of relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma

Lp.	Treść rekomendacji	Zgodność ekspertów (%)
1.	U chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina < 70. rż., bez istotnych chorób współistniejących, postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 2 cykli chemioterapii ratunkowej z oceną PET/CT, a w przypadku potwierdzonej chemiowrażliwości — zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii z następczym auto-HCT (IA*). Dotychczas nie wykazano istotnej przewagi określonego protokołu chemioterapii ratunkowej	100
2.	Celem leczenia ratunkowego przed auto-HCT powinno być uzyskanie CMR (DS 1–3). Chorego z PMR, ale z punktacją DS 4, można poddać auto-HCT lub skierować na leczenie brentuksymabem vedotin (BV), tak jak chorych, u których utrzymuje się wysoka aktywność metaboliczna (DS 5) (IIA*). Dopuszczalne jest także zastosowanie innej chemioterapii ratunkowej w przypadku przeciwwskazań do terapii BV	100
3.	W przypadku uzyskania co najmniej częściowej odpowiedzi metabolicznej po co najmniej 2 cyklach leczenia BV należy wykonać auto-HCT i kontynuować leczenie BV u wszystkich chorych do sumarycznej liczby 16 cykli po auto-HCT	90
4.	U chorych na nawrotowego i opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina, u których auto-HCT jest przeciwwskazane (np. chorzy w wieku > 70. rż.), w II linii w Polsce można zastosować paliatywną chemioterapię ratunkową lub paliatywną radioterapię. W przypadku niepowodzenia leczenia ratunkowego II linii powinno się rozważyć zastosowanie BV, jednak takie leczenie nie jest obecnie w Polsce refundowane	100
5.	W przypadku bezobjawowej lokalnej wznowy (szczególnie u chorych z postacią wczesną choroby) w sąsiedztwie miejsca uprzednio napromienianego dopuszcza się możliwość zastosowania miejscowej radioterapii (IVB*)	90
6.	Badanie PET/CT powinno być rutynowo wykorzystywane do oceny skuteczności i modyfikacji leczenia ratunkowego (IA*). W przypadku leczenia za pomocą CPI należy wykorzystać zmodyfikowane kryteria odpowiedzi na leczenie	100
7.	U chorych z nawrotem chłoniaka Hodgkina zakwalifikowanych do auto-HCT po leczeniu II linii obciążonych następującymi czynnikami ryzyka: oporność na leczenie I linii lub wznowa szybciej niż 12 miesięcy od momentu zakończenia leczenia I linii, lub wznowa w okresie powyżej 12 miesięcy z lokalizacją pozawęzłową, należy po auto-HCT prowadzić leczenie podtrzymujące BV (do 16 cykli) (IA*)	100
8.	U chorych ze wznową po auto-HCT należy zastosować BV (do 16 cykli) (IA*) z opcjonalną konsolidacją za pomocą allo-HCT	100
9.	Dopuszczalne jest powtórne zastosowanie BV u chorych, u których uprzednio uzyskano odpowiedź na leczenie tym lekiem (IIIB*). Opcja ta nie jest obecnie w Polsce refundowana	90
10.	U chorych ze wznową po auto-HCT wcześniej leczonych BV lub po nieskutecznym leczeniu wznowy za pomocą BV należy zastosować CPI — niwolumab (refundowany w Polsce) lub pembrolizumab (IIIA*)	100
11.	U chorych leczonych BV z powodu nawrotu po auto-HCT z jedynie częściową remisją po 8 cyklach leczenia nie jest określony optymalny sposób postępowania; można rozważyć zastosowanie CPI lub przeprowadzenie allo-HCT (VD*)	100
12.	W przypadku uzyskania odpowiedzi (CMR lub PMR) na leczenie CPI należy rozważyć wykonanie allo-HCT (IIB*) albo kontynuować leczenie CPI do czasu progresji, albo przerwać terapię, poddając chorego wnikliwej obserwacji. Wybór postępowania należy dostosować do preferencji chorego	100

cd. →

**Tabela 1.cd.** Rekomendacje ekspertów Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków dotyczące postępowania w nawrotowym/opornym klasycznym chłoniaku Hodgkina**Table 1. cont.** Recommendations of experts from the Polish Lymphoma Research Group regarding the management of relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma

Lp.	Treść rekomendacji	Zgodność ekspertów (%)
13.	U chorych leczonych CPI zakwalifikowanych do allo-HCT wskazane jest zastosowanie odpowiednio długiej przerwy (optymalnie 12 tygodni, nie krócej niż 6 tygodni) w terapii CPI przed przeszczepieniem oraz potransplantacyjne zastosowanie dużych dawek cyklofosfamid w prewencji GvHD (IIIB*)	100
14.	Zastosowanie CPI w dawkach standardowych u chorych z nawrotem choroby po allo-HCT poza badaniami klinicznymi nie jest rekomendowane ze względu na wysokie ryzyko rozwoju ciężkiej postaci GvHD	100

\*Siła dowodu oraz poziom rekomendacji wg [5, 6]

#### Siła dowodu

- I. Dowody z przynajmniej jednego dużego randomizowanego badania z grupą kontrolną charakteryzującego się wysoką jakością metodologiczną (niskie prawdopodobieństwo błędów) lub z metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań wykazującej brak heterogenności wyników
- II. Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z możliwym błędem (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza wykazująca heterogenność wyników
- III. Prospektywne badania kohortowe
- IV. Retrospektywne badania kohortowe lub badania z kontrolą przypadków
- V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie Ekspertów

#### Poziom rekomendacji

- A. Silne dowody na skuteczność oraz znacząca korzyść kliniczna, silna rekomendacja
- B. Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność przy ograniczonej korzyści klinicznej, ogólna rekomendacja
- C. Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść kliniczna nie przeważa w stosunku do zagrożeń (np. działania niepożądane), opcja postępowania
- D. Umiarkowane dowody na brak skuteczności lub co do niekorzystnych konsekwencji, ogólnie niekomendowane postępowanie
- E. Silne dowody na brak skuteczności lub co do niekorzystnych konsekwencji, negatywna rekomendacja

PET/CT (*positron emission tomography/computed tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna/tomografia komputerowa; auto-HCT (*autologous hematopoietic cell transplantation*) — przeszczepianie autologicznych komórek krwiotwórczych; CMR (*complete molecular remission*) — całkowita remisja molekularna; PMR (*partial molecular remission*) — częściowa remisja molekularna; DS (*Deauville scale*) — skala z Deauville; allo-HCT (*allogeneic hematopoietic cell transplantation*) — przeszczepianie allogenicznych komórek krwiotwórczych; CPI (*check-point inhibitors*) — inhibitory punktów kontrolnych; GvHD (*graft-versus-host disease*) — choroba przeszczep przeciw gospodarzowi

## Postępowanie u chorego po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii

**1. U chorych na R/R HL poniżej 70. roku życia, bez istotnych chorób współistniejących, postępowaniem z wyboru jest zastosowanie dwóch cykli chemioterapii ratunkowej z oceną PET/CT, a w przypadku potwierdzonej chemio-wrażliwości zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii z następczym przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HCT, autologous hematopoietic cell transplantation) (IA). Dotychczas nie wykazano istotnej przewagi określonego protokołu chemioterapii ratunkowej.**

**Zgodność ekspertów: 100%.**

Niepowodzenie po pierwszej linii leczenia obserwuje się u 6–10% chorych z wczesną postacią HL [7] i u około 30% (w przypadku zastosowania schematu ABVD [adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna]) i 10% (w przypadku zastosowania schematu BEACOPPesk [bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid,

winkrystyna, prokarbazyna, prednizon w dawkach eskalowanych]) chorych na HL w stadium zaawansowanym [8–10]. W tej ostatniej grupie 5–10% stanowią chorzy pierwotnie oporni (niezależnie od intensywności zastosowanego schematu w I linii). U pozostałych dochodzi do wznowy choroby mimo uzyskania remisji całkowitej (CR, *complete remission*) [8, 9].

Na podstawie zaktualizowanych kryteriów z Lugano [11] pierwotną oporność na leczenie rozpoznaje się w przypadku utrzymywania się większego wychwytu fluorodeoksyglukozy (FDG, *fluorodeoxyglucose*) w miejscach wyjściowo zajętych niż w wątrobie, co odpowiada stopniom 4 lub 5 (w 5-stopniowej skali z Deauville [DS]) w badaniu wczesnym (po 2 cyklach chemioterapii [iPET2, *interim PET after two cycles*]) lub w badaniu po zakończeniu leczenia pierwszej linii. Konsekwencją tego jest uznanie częściowej odpowiedzi metabolicznej w wymienionych wyżej punktach czasowych za niepowodzenie leczenia [12]. Do grupy chorych z pierwotną opornością zalicza się również osoby ze wznową metaboliczną po wcześniej uzyskanej całkowitej remisji metabolicznej ([CMR, *complete molecular remission*]; DS 1–3) w okresie 3 miesięcy od zakończenia leczenia [9].

W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii większość chorych jest kwalifikowana do leczenia drugiej linii chemioterapią ratunkową. U chorych z dodatnim wynikiem iPET2 zmiana leczenia powinna nastąpić już po drugim cyklu leczenia. Należy w tym miejscu podkreślić, że w przypadku modyfikacji leczenia z powodu dodatniego wyniku wczesnego badania PET/CT uznaje się, że pacjent po zakończeniu pierwszego etapu leczenia (np. wg protokołu ABVD i BEACOPP) jest już po dwóch liniach chemioterapii. Jedynie w przypadku lokalnej wznovy dopuszcza się zastosowanie radioterapii lub jeśli chory był napromieniony, a do wznovy doszło późno (po 12 miesiącach) poza uprzednio napromienianym obszarem dopuszcza się możliwość zastosowania miejscowej radioterapii [13] (*patrz też dalej*). Standardem postępowania jest zastosowanie chemioterapii ratunkowej, a w przypadku potwierdzonej chemiowrażliwości — wdrożenie wysokodawkowanej chemioterapii z następczym auto-HCT [5, 14, 15]. Leczenie takie pozwala na uzyskanie trwałych odpowiedzi u około połowy chorych [16, 17]. Najlepsze wyniki uzyskuje się u pacjentów z późną wznową (> 12 miesięcy). Tandemowa auto-HCT wobec innych możliwości leczenia obecnie nie stanowi interesującej opcji terapeutycznej nawet u chorych na pierwotnie opornego HL lub z nawrotem wysokiego ryzyka, tak jak sugerowano przed laty [18].

Celem leczenia ratunkowego jest uzyskanie CMR przed auto-HCT. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby w przypadku negatywnego wyniku PET/CT po chemioterapii ratunkowej nie przekracza 40%. Natomiast w przypadku nieuzyskania CMR przed auto-HCT prawdopodobieństwo to jest znacznie wyższe, sięga bowiem 60–75% [19].

Optymalny protokół chemioterapii drugiej linii powinny cechować skuteczność, mała toksyczność i wysoki potencjał mobilizacyjny komórek krwiotwórczych. W pierwszej linii leczenia ratunkowego najczęściej stosuje się schematy chemioterapii oparte na analogach platyny lub gemcytabinie, w tym ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), wzmocniony ICE, DHAP (deksametazon, wysokodawkowana cytarabina, cisplatyna), IGEV (ifosfamid, gemcytabina, etopozyd, winorelbina), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna), GVD (gemcytabina, winorelbina, deksametazon), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, wysokodawkowana cytarabina, cisplatyna) oraz mini-BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan). Przyjmuje się porównywalną skuteczność tych schematów (30–40% chorych poddanych pierwszej chemio-

**Tabela 2.** Klasyfikacja chorych z opornym/nawrotowym chłoniakiem Hodgkina (wg *Lymphoma Study Association* [9])

**Table 2.** Classification of patients with refractory/relapsed Hodgkin's lymphoma (acc. to *Lymphoma Study Association* [9])

Podgrupa ryzyka	Czynniki prognostyczne
Wysokiego	Chorzy pierwotnie chemiooporni lub chorzy ze wznową i obciążeni 2 czynnikami ryzyka*
Pośredniego	Chorzy ze wznową i obciążeni 1 czynnikiem ryzyka*
Standardowego	Chorzy ze wznową nieobciążeni czynnikami ryzyka

\*Czynniki ryzyka: wznowa wczesna pomiędzy 3. i 12 miesiącem, wznowa w stopniu III i IV

terapii ratunkowej nie zostanie zakwalifikowanych do auto-HCT i będzie wymagało kolejnej linii leczenia ratunkowego). Nie ma bezpośrednich badań, w których porównano by poszczególne schematy, co powoduje brak przyjętego standardu postępowania. W konsekwencji wybór leczenia drugiej linii opiera się na doświadczeniu i preferencjach ośrodka leczącego, stanie klinicznym pacjenta, obecności chorób współistniejących, rodzaju stosowanego leczenia pierwszej linii (kumulacyjna dawka antracyklin i bleomycyny) [12, 15, 19–21]. Ostatnio obiecujące wyniki uzyskano za pomocą schematu opartego na bendamustynie i gemcytabinie (BeGeV) z odsetkiem CR sięgającym 73% [22] oraz za pomocą schematu BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon) [23]. W Polsce trwa obserwacyjne badanie BURGUND (EudraCT number 2017-001966-97), z wykorzystaniem bendamustyny w skojarzeniu z gemcytabiną i deksametazonem w leczeniu ratunkowych [24]. W sytuacji ograniczeń w dostępie do szpitali, na przykład związanych z pandemią SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*), należy w szczególności rozważyć schematy możliwe do stosowania ambulatoryjnego, do których należy schemat BGD.

W ostatnich dwóch dekadach opisano wiele niekorzystnych czynników rokowniczych we wznowie HL u pacjentów kwalifikujących się do auto-HCT. Część analiz przeprowadzono w stosunkowo niewielkich grupach chorych. W ocenie niniejszego konsensusu nadal przydatne są kryteria opublikowane przez LYSA (*Lymphoma Study Association*) w 2013 roku (tab. 2) [9]. Grupa wysokiego ryzyka obejmuje chorych z pierwotną chemioopornością lub wznową obciążonych dwoma czynnikami ryzyka (wznowa między 3. a 12. miesiącem i wznowa w stopniu III i IV), grupa o pośrednim ryzyku —

chorych ze wznową, ale obarczonych tylko jednym czynnikiem ryzyka, a grupa o ryzyku standardowym — pacjentów ze wznową nieobarczonych czynnikami ryzyka.

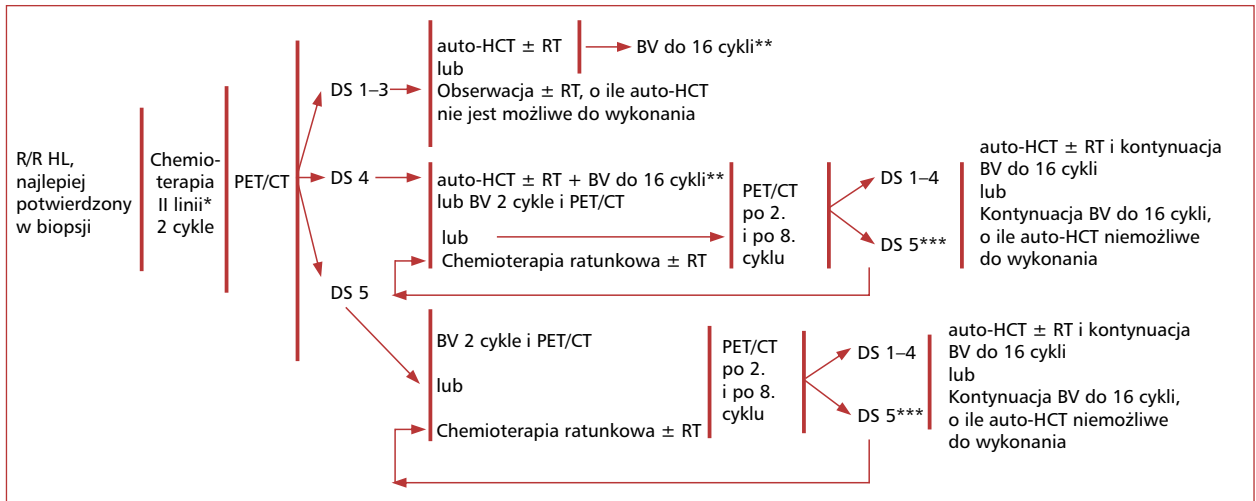
**2. Celem leczenia ratunkowego przed auto-HCT powinno być uzyskanie CMR (DS 1–3). Chorego z częściową remisją metaboliczną (PMR, partial metabolic remission), ale z punktacją 4 w DS można poddać auto-HCT lub skierować na leczenie za pomocą BV, tak jak chorych, u których utrzymuje się wysoka aktywność metaboliczna (DS 5) (IIA). Dopuszczalne jest także zastosowanie innej chemioterapii ratunkowej w przypadku przeciwwskazań do terapii BV. Zgodność ekspertów: 100%.**

W przypadku niezyskania CMR po pierwszej chemioterapii ratunkowej zaleca się zastosowanie BV. Od 50% do 74% chorych otrzymujących BV przed auto-HCT odpowiada na leczenie [25–27], a u połowy chorych niekwalifikujących się do auto-HCT wskutek pierwotnej oporności lub nawrotu po co najmniej dwóch liniach chemioterapii zastosowanie BV pozwoliło na zakwalifikowanie do auto-HCT lub allo-HCT [26]. Zalecenie dotyczące uzyskania CMR przed auto-HCT wynika z faktu, że chorzy z negatywnym wynikiem badania PET/CT przed auto-HCT rokują znacznie lepiej niż chorzy z wynikiem dodatnim. Pierwsze doniesienia na temat skuteczności BV pochodzą z badań przeprowadzonych w bardzo małych grupach pacjentów i dotyczą subanalizy z prospektywnego badania I fazy z zastosowaniem BV [28] oraz retrospektywnych analiz [25, 29, 30]. Zbiorcza analiza tych danych została udostępniona przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w „European public assessment Report” (EPAR). W grupie otrzymującej BV w dawce 1,8 mg/kg mc. co 3 tygodnie (n = 41) całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wyniósł 54%, w tym CR 22% [31], co było podstawą rejestracji BV w tym wskazaniu. W 2018 roku opublikowano wyniki wymaganego przez EMA prospektywnego badania IV fazy z udziałem 60 chorych niekwalifikujących się do auto-HCT lub wielolekowej chemioterapii i otrzymujących BV [26]. Mediana wieku wynosiła 32 lata. Połowa chorych była pierwotnie oporna na leczenie pierwszej linii, a u drugiej połowy zaobserwowano nawrót po dwóch lub większej liczbie linii chemioterapii. Łącznie jakkolwiek

odpowieź udokumentowano u 50% chorych (CR u 12%), a 47% chorych po zastosowaniu mediany 7 cykli BV zakwalifikowano do auto-HCT. Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły u 35% chorych, przy czym u 18% udokumentowano związek z podawanym BV. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. lub wyższym były niedokrwistość (5%) i neutropenia (5%).

Nie określono jednoznacznie, czy chorych obciążonych wysokim ryzykiem wznowy choroby z 4 punktami w DS po chemioterapii ratunkowej należy kierować na auto-HCT, czy przeciwnie — auto-HCT należy odroczyć do uzyskania CMR. Niektórzy autorzy podkreślają, że nie ma różnicy w długotrwałej obserwacji między chorymi uzyskującymi CR po drugiej linii oraz tymi, którzy uzyskali CR dopiero po trzeciej linii leczenia [32]. Stanowi to argument, aby u chorych z odpowiedzią gorszą niż CMR na leczenie ratunkowe w trzeciej linii zastosować najpierw leczenie ratunkowe kolejnej linii, a następnie auto-HCT (koncepcja *early switch*), zamiast kierować ich bezpośrednio na auto-HCT. W przypadku odroczenia auto-HCT należy zastosować leczenie, w odniesieniu do którego nie wykazano krzyżowej oporności z wcześniej zastosowaną terapią. Obecnie, jak wspomniano powyżej, postępowaniem z wyboru jest zastosowanie BV lub — w przypadku przeciwwskazań do BV — innej chemioterapii ratunkowej (ryc. 1). Immunoterapia na tym etapie leczenia nie jest zarejestrowana, ale wyniki badania KEYNOTE 204 wskazują na zasadność jej rozważenia zamiast BV czy innej chemioterapii trzeciej linii [33]. W przypadku zastosowania chemioterapii należy pamiętać o ryzyku akceleracji niestabilności chromosomowej (CIN, *chromosomal instability*) i rozwoju, często po latach, wtórnych nowotworów [34]. Z jednej strony ekspozycja na kolejne linie chemioterapii (w skojarzeniu z radioterapią lub bez niej) zwiększa ryzyko wznowy/ /progresji oraz rozwoju wtórnych nowotworów. Z drugiej strony celowość uzyskania CR u chorych przed auto-HCT przemawia za zastosowaniem BV w trzeciej linii leczenia jako wczesnej zmiany leczenia ratunkowego (ryc. 1). Warto podkreślić, że w Polsce leczenie BV w ramach programu lekowego wymaga wykluczenia za pomocą badań obrazowych po drugim cyklu BV progresji (optymalnie więc należy wykonać CT) oraz potwierdzenia po 8 cyklach co najmniej częściowej odpowiedzi (optymalnie należy więc wykonać badanie PET/CT).

Nowe zasady leczenia może w przyszłości spowodować rosnąca liczba danych klinicznych potwierdzających wysoką skuteczność skojarzonego leczenia drugiej linii z wykorzystaniem BV



**Rycina 1.** Schemat proponowanego postępowania u chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina (R/R HL) do momentu przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HCT); \*chemioterapia IGEV (ifosfamid, gemcytabina, etopozyd, winorelbina), DHAP (deksametazon, wysokodawkowana cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon); \*\*chorzy obciążeni wysokim ryzykiem: pierwotnie oporni, wznowa do 12. wsiąca, wznowa z zajęciem narządów pozawęzłowych; \*\*\*immunoterapia w Polsce jest refundowana tylko u chorych poddanych auto-HCT; PET/CT — pozytonowa tomografia emisyjna/tomografia komputerowa; DS — skala z Deauville; RT — radioterapia; BV — brentuksymab vedotin

**Figure 1.** Proposed management of patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma (R/R HL) before autologous hematopoietic cell transplantation (auto-HCT); PET/CT — positron emission tomography/computed tomography; DS — Deauville scale; RT — radiotherapy; BV — brentuximab vedotin

lub niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią [35–46]. Nową koncepcję stanowi również zastąpienie chemioterapii w leczeniu ratunkowym drugiej linii skojarzonym leczeniem BV z niwolumabem [41, 47]. Leczenie takie skutkowało uzyskaniem CR u 62% chorych (w tym CR przy DS 1–2 u 48% chorych) oraz 82% chorych wolnych od progresji po 15 miesiącach [47].

Na szczególną uwagę zasługują wyniki sekwencyjnego leczenia BV i chemioterapią warunkowanego wynikiem wczesnego badania PET/CT u chorych z suboptymalną odpowiedzią na leczenie pierwszej linii zawierającej doksorubicynę. W badaniu II fazy chorzy, którzy po dwóch cyklach BV w badaniu PET/CT uzyskali wynik DS 1 lub 2, zostali poddani auto-HCT, natomiast pozostali chorzy otrzymali wzmocniony ICE przed decyzją o kwalifikacji do auto-HCT. W efekcie CR po BV uzyskało 27% chorych oraz 83% w przebiegu pełnego leczenia sekwencyjnego [36]. W analogicznym badaniu z zastosowaniem leczenia sekwencyjnego ICE/GVD uzyskano normalizację PET łącznie u 78% chorych.

Zastosowanie BV w skojarzeniu z bendamustyną w drugiej linii leczenia nie jest obecnie zgodne z rejestracyjnymi wskazaniem dla BV

mimo uzyskania dobrych wyników (73% chorych z CR, 67% chorych skierowanych na auto-HCT było wolnych od progresji choroby po 2 latach) [48] oraz dopuszczenia BV w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym już w drugiej linii w aktualnych zaleceniach amerykańskich NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) [14]. Doświadczenia polskie wskazują, że dołączenie bendamustyny do BV zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi z 70% do 90% po 2 cyklach leczenia, ale sumaryczny wskaźnik odpowiedzi po 4–6 cyklach BV w monoterapii i w skojarzeniu z bendamustyną jest podobny (ok. 80%) [49].

U chorych, którzy po niepowodzeniu chemioterapii ratunkowej nie kwalifikują się do auto-HCT oraz do leczenia BV, można rozważyć zastosowanie pembrolizumabu (w Polsce wskazanie to jest nierefundowane [50]). W badaniu rejestracyjnym KEYNOTE-087 wykazano w kohorcie chorych na R/R HL 71% odpowiedzi obiektywnych przy medianie przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) 11 miesięcy. W grupie 21 chorych z CR mediana PFS wyniosła 22 miesiące [51].

W przypadku niepowodzenia drugiej i trzeciej linii terapii ratunkowej należy rozważyć wykonanie

allo-HCT poprzedzonego auto-HCT nawet w przypadku obecności aktywnej choroby. Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych może zmniejszyć masę guza, ale również otwiera drogę do zastosowania immunoterapii (niwolumab [52]), która w Polsce jest refundowana tylko u chorych po auto-HCT.

**3. W przypadku uzyskania co najmniej częściowej odpowiedzi metabolicznej po co najmniej 2 cyklach leczenia BV należy wykonać auto-HCT i kontynuować leczenie BV u wszystkich chorych do sumarycznej liczby 16 cykli po auto-HCT.**

**Zgodność ekspertów: 90%.**

**Zdanie odrębne: konsolidacja BV po auto-HCT powinna być stosowana w takim wariantcie tylko u chorych spełniających kryteria badania AETHERA.**

Na celowość takiego postępowania wskazują wymienione wcześniej międzynarodowe zalecenia amerykańskich i europejskich towarzystw transplantacyjnych (ASMBT [*American Society for Blood and Marrow Transplantation*], CIMBTR [*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*] i EBMT [*European Group for Blood and Marrow Transplantation*]), które rekomendują również kontynuację podawania BV w leczeniu podtrzymującym po auto-HCT u chorych, którzy otrzymali wcześniej BV w leczeniu ratunkowym w przygotowaniu do auto-HCT pod warunkiem braku oporności na leczenie BV i obecności przynajmniej jednego czynnika ryzyka nawrotu, jak w badaniu AETHERA (interwalizacja terapii BV, *sandwich therapy*). Powyższe wnioskowanie odwołuje się pośrednio do wyników badania klinicznego AETHERA o zbliżonym schemacie leczenia, natomiast powyższa sytuacja kliniczna, potwierdzona dodatkowo w opisach przypadków klinicznych, nie ma *explicite* ujęcia w opublikowanym badaniu klinicznym. Należy podkreślić, że polski program lekowy leczenia BV uwzględnia możliwość kontynuacji leczenia BV po auto-HCT u wszystkich chorych, u których wykonano auto-HCT po rozpoczęciu leczenia BV, a więc nie tylko u tych, którzy spełniają kryteria badania AETHERA.

**4. U chorych na R/R HL, u których auto-HCT jest przeciwwskazana (np. chorzy w wieku > 70. rz.), w drugiej linii w Polsce można zastosować paliatywną chemioterapię ratunkową lub paliatywną radioterapię. W przypadku niepowodzenia leczenia ratunkowego drugiej linii powinno się rozważyć zastosowanie BV, jednak takie leczenie nie jest obecnie w Polsce refundowane.**

**Zgodność ekspertów: 100%.**

Skuteczne leczenie chorych na R/R HL niekwalifikujących się do auto-HCT ze względu na wiek lub choroby współistniejące pozostaje tak zwaną niezaspokojoną potrzebą medyczną nie tylko w Polsce. Interesującą opcją byłaby możliwość zastosowania już na tym etapie leczenia nowych leków. Wyniki badań największej kohorty pacjentów z R/R HL niekwalifikujących się do auto-HCT i otrzymujących BV zawiera retrospektywna analiza niemiecko-brytyjska z 2017 roku przeprowadzona w 45 ośrodkach [27]. Grupa 136 chorych nie kwalifikowała się do auto-HCT z powodu chorób współistniejących (74%), wieku (57%), oporności na chemioterapię (12%) lub braku zgody pacjenta (15%). Mediana wieku chorych w chwili rozpoznania wynosiła 70 lat. W przebiegu leczenia BV (mediana 8 cykli) jakkolwiek odpowiedź uzyskano u 74% chorych, w tym odpowiedź całkowitą u 35% chorych, a mediana PFS i mediana OS wyniosła odpowiednio 15,1 miesiąca i 17,8 miesiąca. Mediana OS była krótsza niż w badaniu rejestracyjnym dotyczącym BV [53], w którym uzyskano 40,1 miesiąca, ale populacje chorych w obu analizach były różne pod względem wieku (mediana wieku u chorych z nawrotem po auto-HCT wyniosła 31 lat), a przede wszystkim rokowania, znacznie lepszego u chorych otrzymujących BV w nawrocie po auto-HCT w badaniu rejestracyjnym. Neuropatia obwodowa wystąpiła u 9,6% leczonych i w zdecydowanej większości przypadków (92%) nie przekraczała 2. stopnia. Do pozostałych najczęściej występujących działań niepożądanych należały leukopenia (12,5%), niedokrwistość (8,8%) i biegunki (5,1%) [27]. Profil toksyczności w przypadku stosowania BV w monoterapii u chorych w podeszłym wieku wydaje się zbliżony do obserwowanego w młodszych grupach wiekowych. W retrospektywnej analizie 366 chorych na R/R HL [54] porównano profil toksyczności w populacji w 60. roku życia i starszych (n = 40) z populacją poniżej 60.



roku życia ( $n = 326$ ). Znamienne statystycznie różnica dotyczyła jedynie wyższego odsetka niedokrwistości u chorych starszych (30% *vs.* 10%) (w stopniu  $\geq 3$ . 20% *vs.* 7%), przy częstszym występowaniu infekcji górnych dróg oddechowych w populacji poniżej 60. roku życia (10% *vs.* 31%). Czuciowa neuropatia obwodowa wystąpiła odpowiednio u 60% i 46% chorych ( $n = 0,13$ ), a w stopniu nasilenia co najmniej 3. — u 15% i 8% ( $p = 0,13$ ).

**5. W przypadku lokalnej wznowy (szczególnie u chorych z postacią wczesną choroby w sąsiedztwie miejsca uprzednio napromienianego) dopuszcza się możliwość zastosowania miejscowej radioterapii (IVB).**

**Zgodność ekspertów: 90%.**

Zastosowanie radioterapii w leczeniu skojarzonym R/R HL zależy od wielu specyficznych sytuacji klinicznych definiowanych rodzajem i intensywnością wcześniejszego leczenia pierwszej linii, lokalizacją, czasem i dynamiką zmian nawrotowych, a także indywidualną dla danego pacjenta dalszą strategią leczenia związaną chociażby z możliwością wykonania przeszczepienia. Jednocześnie rozwój w zakresie radioterapii onkologicznej pozwolił na wprowadzenie techniki napromieniania pierwotnie zajętych miejsc/węzłów chłonnych (ISRT/INRT, *involved-site RT/involved-node RT*), radioterapii z adaptacją oddechową (BART, *breathing adapted radiotherapy*), wykorzystanie badania PET/CT i 4-wymiarowej CT w monitorowaniu leczenia, co otwiera na nowo dyskusję o proporcji skuteczności do toksyczności takiego leczenia skojarzonego. Analiza poszczególnych sytuacji klinicznych jest często oparta na ograniczonej liczbie danych medycznych (głównie retrospektywnych), co ma odzwierciedlenie w publikowanych konsensusach, takich jak zalecenia ILOR (*International Lymphoma Radiation Oncology Group*) z 2018 roku [55] czy wcześniejsze z 2014 roku [56]. Należy podkreślić, że w leczeniu HL konieczna jest interdyscyplinarna współpraca onkohematologa z radioterapeutą przy ustalaniu planu leczenia i jego ewentualnej modyfikacji.

Radioterapia w chorobie nawrotowej może być opcją w przypadku lokalnej wznowy. W chorobie zaawansowanej leczonej systemowo ma zastosowanie w przypadku utrzymywania się w PET/CT zwiększonego wychwytu znacznika w pojedynczej lokalizacji po chemioterapii ratunkowej [56]. Radioterapię należy raczej przeprowadzić

przed auto-HCT. W retrospektywnej analizie niemieckiej [13] wykazano, że mała grupa chorych z bezobjawową wznową leczonych samą radioterapią może uzyskać długi czas wolny od nawrotu choroby. Przy medianie obserwacji wynoszącej 52 miesiące odsetek chorych z 5-letnimi przeżyciami wolnych od niepowodzenia terapii wyniósł 22%, a 5-letnich przeżyć 55%. Czynnikiem korzystnym prognostycznie były czas od uzyskania pierwszej remisji ( $< 12$  miesięcy *vs.*  $> 12$  miesięcy), brak objawów B oraz dobry stan ogólny chorego. Należy mieć jednak na uwadze, że badanie miało charakter retrospektywny, obejmowało 100 chorych na HL o różnym stopniu zaawansowania w momencie rozpoczęcia radioterapii, poddanych różnemu leczeniu pierwszej linii, a ponadto w przypadku niepowodzenia samej radioterapii stosowano różne opcje dalszego leczenia (np. dalsza chemioterapia ratunkowa). Niemniej jest to analiza największej grupy chorych; pozostałe publikacje dotyczą znacznie mniej licznych grup [57–62].

**6. Badanie PET/CT powinno być rutynowo wykorzystywane do oceny skuteczności i modyfikacji leczenia ratunkowego (IA). W przydatku leczenia za pomocą CPI należy wykorzystać zmodyfikowane kryteria odpowiedzi na leczenie.**

**Zgodność ekspertów: 100%.**

Rola badania PET/CT w monitorowaniu wyników leczenia, w tym również postaci R/R HL, jest udokumentowana [10]. Czułość i specyficzność badania PET/CT w predykcji niepowodzenia auto-HCT wynosi odpowiednio 67% oraz 71%. Potwierdzono to w wielu badaniach [32, 63, 64] oraz w metaanalizie [65]. Badanie PET/CT ma również udokumentowaną wartość w ocenie odpowiedzi na leczenie BV [66, 67]. W przypadku zastosowania CPI (pembrolizumab, niwolumab) ocena odpowiedzi w badaniu PET/CT jest trudniejsza. U około 10% chorych leczonych CPI w badaniu PET/CT obserwuje się powiększenie wymiarów obserwowanej zmiany i nasilenie jej aktywności metabolicznej (tzw. *tumor flare*) oraz pojawienie się nowych zmian sugerujących progresję (pseudoprogresja) [68]. Utrudnia to znacząco interpretację badania i wymaga dokładnej oceny w kontekście klinicznym, a w niektórych przypadkach — wykonania dodatkowo weryfikującego badania histopatologicznego w celu zróżnicowania progresji i pseudoprogresji. Zjawisku *tumor flare* może towarzyszyć wystąpienie późnych odpowiedzi na leczenie,

niekiedy również już po przerwaniu terapii. Aby ograniczyć ryzyko przedwczesnego rozpoznania progresji i zakończenia leczenia, wprowadzono kryteria immunozależnej odpowiedzi na leczenie [69], a następnie zaproponowano ich adaptację w klasyfikacji Lugano w odniesieniu do chłoniaków, wprowadzając kryterium „nieokreślonej odpowiedzi” wymagającej weryfikacji w kolejnym badaniu obrazowym lub poprzez pobranie biopsji [70].

Zastosowanie immunoterapii u chorych leczonych radioterapią może indukować wystąpienie zjawiska *abscopal effect* polegającego na regresji zmian poza obszarem napromieniania [71], ale wymaga ono prospektywnej ewaluacji, co jest proponowane w badaniu RAFTING (EudraCT number 2020-002382-33) Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*).

Wykorzystanie badania PET/CT w diagnostyce i monitorowaniu leczenia HL wymaga interdyscyplinarnej współpracy hematologa i specjalisty w zakresie PET, szczególnie istotne jest również doświadczenie ośrodka oraz możliwość konsultacji niejasnych diagnostycznie przypadków. W przypadku leczenia z wykorzystaniem leków będących przeciwciałami przeciw białku programowanej śmierci komórki 1 (anty-PD-1, *anti-programmed cell death protein 1*) interpretacja badania PET jest dodatkowo utrudniona i powinna być przeprowadzana z uwzględnieniem specyfiki takiego leczenia.

**7. U chorych z nawrotem HL zakwalifikowanych do auto-HCT po leczeniu drugiej linii z następującymi czynnikami ryzyka: oporność na leczenie pierwszej linii lub wznowa wcześniej niż 12 miesięcy od momentu zakończenia leczenia pierwszej linii, lub wznowa w okresie powyżej 12 miesięcy z lokalizacją pozawęzłową, należy po auto-HCT prowadzić leczenie podtrzymujące BV (do 16 cykli) (IA).**

**Zgodność ekspertów: 100%.**

Opublikowano wiele doniesień opisujących czynniki ryzyka wznowy u chorych poddanych auto-HCT. Zostały one niedawno skategoryzowane na te związane z objawami klinicznymi, zaawansowaniem choroby, odpowiedzią na leczenie oraz z innymi parametrami [72]. Szczególnie dobrze udokumentowana wielowariantowa analiza 23 czynników ryzyka w grupie 656 chorych po auto-HCT została przedstawiona przez Bröckelmanna [73]. Zidentyfikowano w niej jedynie 5 istotnych klinicznie czynników ryzyka progresji choroby,

tj. stadium IV HL, czas do nawrotu nie dłuższy niż 3 miesiące, 1 lub więcej punktów w skali niesprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), guz co najmniej 5-centymetrowy oraz brak odpowiedzi na chemioterapię ratunkową.

Dotychczas u chorych obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu po auto-HCT udokumentowaną wartością kliniczną leczenia konsolidacyjnego wykazano jedynie dla BV w badaniu III fazy (AETHERA) [67, 74]. Wysokie ryzyko nawrotu identyfikowano w przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z czynników, tj. oporności na leczenie pierwszej linii, wznowy wcześniej niż 12 miesięcy od momentu zakończenia leczenia pierwszej linii lub wznowy w okresie ponad 12 miesięcy z lokalizacją pozawęzłową. W badaniu wykazano, że zastosowanie BV (do 16 cykli, co 21 dni) w leczeniu podtrzymującym/konsolidacji po auto-HCT obniża ryzyko nawrotu i zwiększa o połowę prawdopodobieństwo 5 letniego PFS z 40% do 60%. W opublikowanych w 2019 roku międzynarodowych zaleceniach amerykańskich i europejskich towarzystw transplantacyjnych (ASMBT, CIMBTR i EBMT) rekomenduje się stosowanie BV w konsolidacji po auto-HCT u chorych dotychczas nieleczonych BV obciążonych przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka [75].

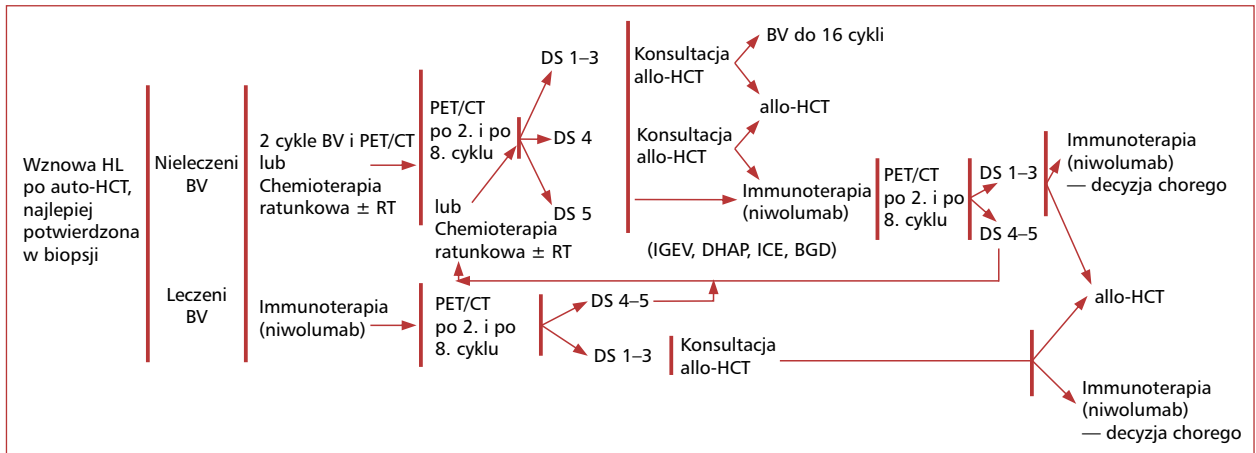
Praktykę terapeutyczną dotyczącą stosowania BV w podtrzymaniu po auto-HCT u chorych obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu lub progresji potwierdza się również w aktualnych zaleceniach amerykańskich NCCN [14].

### **Postępowanie u chorego z nawrotem po auto-HCT**

**8. U chorych ze wznową po auto-HCT należy zastosować BV (do 16 cykli) (IA) z opcjonalną konsolidacją za pomocą allo-HCT.**

**Zgodność ekspertów: 100%.**

W nawrocie po auto-HCT u chorych nieleczonych BV postępowaniem z wyboru jest zastosowanie BV (maksymalnie do 16 cykli) (ryc. 2). W przypadku uzyskania odpowiedzi — częściowej lub całkowitej — należy rozważyć wykonanie allo-HCT. Zastosowanie BV w nawrocie po auto-HCT pozwala uzyskać CR u 33% chorych (34/102), przy czym 42% (10/24) (a 10% w stosunku do całej populacji chorych w badaniu), których nie poddano konsolidacyjnemu allo-HCT i pozostali pod obserwacją, przez 5 lat utrzymuje CR [53]. W wielu opracowaniach wykazano większą skuteczność



**Rycina 2.** Schemat proponowanego postępowania u chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina (HL) w przypadku wznowy/progresji po przeszczepieniu autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HCT); BV — brentuksymab vedotin; PET/CT — pozytonowa tomografia emisyjna/tomografia komputerowa; RT — radioterapia; DS — skala z Deauville; IGEV — ifosfamid, gemcytabina, etopozyd, winorelbina; DHAP — deksametazon, wysokodawkowana cytarabina, cisplatyna; ICE — ifosfamid, karboplatyna, etopozyd; BGD — bendamustyna, gemcytabina, deksametazon; allo-HCT — przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych

**Figure 2.** Proposed management of patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma (HL) in case of relapse/progression after autologous hematopoietic cell transplantation (auto-HCT); BV — brentuximab vedotin; PET/CT — positron emission tomography/computed tomography; RT — radiotherapy; DS — Deauville scale; IGEV — ifosfamide, gemcitabine, etoposide, vinorelbine; DHAP — dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin; ICE — ifosfamide, carboplatin, etoposide; BGD — bendamustine, gemcitabine, dexamethasone; allo-HCT — allogeneic hematopoietic cell transplantation

leczenia BV w nawrocie po auto-HCT w porównaniu z historyczną grupą kontrolną otrzymującą chemioterapię bez BV [76–81].

Zastosowanie kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced intensity conditioning*) w przygotowaniu do allo-HCT w porównaniu do kondycjonowania mieloablacyjnego, pozwoliło na znaczące zmniejszenie odsetka zgonów bez nawrotu choroby (NRM, *non-relapse mortality*) do poziomu 15–30% w zależności od przyjętych kryteriów kwalifikacji chorych oraz doświadczenia ośrodka [82–86]. Dane z rejestru EBMT wskazują na poprawę 5-letnich OS u tych chorych w latach 2000–2014 z około 35% do około 50% (n > 1500) [87].

W przeszłości zastosowanie allo-HCT u chorych z nawrotem cHL po auto-HCT stanowiło jedyną strategię postępowania ukierunkowaną na możliwość wyleczenia chorego. Wraz z pojawieniem się nowych terapii, w szczególności BV oraz CPI, wskazania i optymalny czas przeprowadzenia allo-HCT stały się obszarem pewnych rozbieżności w opiniach poszczególnych ekspertów [19, 88, 89]. Część ekspertów zaleca konsultację w celu rozważenia wykonania allo-HCT, jednocześnie rekomendując wstrzymanie się od tej procedury w przypadku uzyskania dobrej odpowiedzi na rozpoczęte leczenie BV. W algorytmie przedstawionym

przez Moskowitza [88] zaleca się ocenę leczenia BV po 3–4 cyklach, a w przypadku negatywizacji badania PET — kontynuowanie leczenia BV do maksymalnie 16 cykli bez konsolidacji allo-HCT. Dodatkowym argumentem za odroczeniem allo-HCT u chorych z dobrą odpowiedzią na BV są coraz liczniejsze dane literaturowe, które wskazują na dobre wyniki haplo-HSCT z zastosowaniem cyklofosfamid w profilaktyce choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) u chorych leczonych CPI z powodu utraty odpowiedzi na BV [90]. Jednak inni eksperci zalecają rozważenie konsolidacji allo-HCT w przypadku uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie BV, nie czekając na wystąpienie kolejnej wznowy [87, 91].

W przedstawionym niedawno badaniu KEYNOTE-204 [33], w którym porównano leczenie pembrolizumabem i BV u chorych niekwalifikujących się do auto-HCT oraz u chorych z nawrotem po auto-HCT, stwierdzono statystycznie istotną poprawę PFS w przypadku pembrolizumabu w porównaniu z BV (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,65 [95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,48–0,88; p = 0,00271]; mediana 13,2 vs. 8,3 mies.). Wskaźniki 12-miesięcznego PFS wyniosły odpowiednio 53,9% w porównaniu z 35,6%. Korzyść zaobserwowano we wszystkich badanych podgru-

pach, w tym u pacjentów niepoddanych auto-HCT (HR = 0,61), w pierwotnie odpornej chorobie (HR = 0,52), po wcześniejszym leczeniu BV (HR = 0,34) i u chorych wcześniej nieleczonych BV (HR = 0,67), co może skutkować rozszerzeniem rejestracji dla pembrolizumabu.

**9. Dopuszczalne jest powtórne zastosowanie BV u chorych, u których uprzednio uzyskano odpowiedź na leczenie tym lekiem (IIIB). Opcja ta nie jest obecnie w Polsce refundowana.**

**Zgodność ekspertów: 90%.**

W przypadku nawrotu choroby po wcześniejszym skutecznym leczeniu BV można rozważyć powtórne leczenie BV, choć obecnie postępowanie to nie jest refundowane w Polsce. W badaniu II fazy uzyskano 60% obiektywnych odpowiedzi na leczenie BV (w tym 30% CR) u chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie BV, przy medianie czasu trwania odpowiedzi wynoszącej 9,2 miesiąca [92]. W innym badaniu w przypadku analogicznego postępowania stwierdzono 52% odpowiedzi obiektywnych na powtórne leczenie BV (w tym CR u 18% chorych) [93]. W obu badaniach profil działań niepożądanych był podobny jak w przypadku pierwszego leczenia BV; pojawienie się lub nasilenie wcześniej istniejących objawów obwodowej neuropatii czuciowej zaobserwowano u 46–59% chorych, w tym u 7% w stopniu 3. i u żadnego chorego w stopniu wyższym [92, 93].

Powtórne zastosowanie BV w leczeniu nawrotowego HL powinno się rozważyć u chorych, którzy wcześniej odpowiedzieli na terapię tym lekiem. W przyszłości, w miarę coraz częstszego stosowania BV w leczeniu pierwszej linii oraz w konsolidacji po auto-HCT, zasadne będzie również rozważenie celowości powtórnego zastosowania BV w przebiegu nawrotu po auto-HCT również w takich sytuacjach klinicznych. Trwają badania kliniczne służące określeniu miejsca powtórnego zastosowania BV u chorych na R/R HL.

**10. U chorych ze wznową po auto-HCT leczonych BV przed auto-HCT lub po nieskutecznym leczeniu wznowy za pomocą BV należy zastosować CPI — niwolumab (refundowany w Polsce) lub pembrolizumab (IIIA).**

**Zgodność ekspertów: 100%.**

Z jednej strony zastosowanie zarówno niwolumabu, jak i pembrolizumabu u chorych z nawrotem po auto-HCT wcześniej leczonych BV pozwala na uzyskanie stosunkowo szybkich i długotrwałych odpowiedzi u prawie 70% chorych przy niskim odsetku chorych z CR [51, 94] (ryc. 2). Przesłanką do stosowania CPI jest nadekspresja ligandu białka programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, *programmed cell death ligand protein 1*) na powierzchni komórek Reed-Sternberga (R-S), wynikająca z amplifikacji aberracji 9p24.1 [95]. Z drugiej strony jednak liczba efektorowych limfocytów T CD8+ w mikrośrodowisku HL mediujących odpowiedź przeciwnowotworową na CPI jest nieduża, a dodatkowo często obserwuje się utratę głównej zgodności tkankowej antygenów klasy I (MHC-I, *major histocompatibility complex antigens I*) i klasy II (MHC-II) warunkujących odpowiedź immunologiczną [96].

W odróżnieniu od tradycyjnej chemioterapii zastosowanie CPI pozwala na uzyskanie długotrwałych odpowiedzi nawet u chorych z odpowiedzią częściową i stabilizacją choroby (SD, *stable disease*). W badaniu *CheckMate-205* u chorych po niepowodzeniu auto-HCT mediana czasu trwania odpowiedzi na niwolumab wyniosła 16,6 miesiąca, a mediana PFS 14,7 miesiąca [94]. W wspomnianym wcześniej badaniu KEYNOTE-087 z zastosowaniem pembrolizumabu mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 16,5 miesiąca, a w kohorcie z progresją po auto-HCT i leczeniu BV — 22,1 miesiąca [51, 97].

W opublikowanej niedawno 4-letniej obserwacji z badania KEYNOTE-013 w subpopulacji chorych (n = 19) po niepowodzeniu auto-HCT oraz po leczeniu BV odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie pembrolizumabem wyniósł 69% (CR u 19%, a odpowiedź częściowa u 50% chorych) [98], co potwierdza wrażliwość chorych po auto-HCT i BV na leczenie pembrolizumabem i powinno zachęcać do udostępnienia takiego leczenia polskim pacjentom w ramach programu lekowego. O ile zatem chorzy z progresją HL w przebiegu terapii BV powinni otrzymać leczenie CPI, o tyle jednak wartość terapii CPI u chorych z odpowiedzią częściową lub SD w odpowiedzi na leczenie BV w celu pogłębienia tej odpowiedzi pozostaje dyskusyjna (*patrz dalej*).

**11. U chorych z częściową odpowiedzią na BV w przebiegu leczenia nawrotu po auto-HCT po 8 cyklach BV nie jest określony optymalny sposób postępowania — można rozważyć zastosowanie CPI lub przeprowadzenie allo-HCT (VD).**

**Zgodność ekspertów: 100%.**

Przedmiotem dyskusji klinicznej pozostaje wybór dalszego postępowania u chorego z częściową odpowiedzią metaboliczną (DS 4) na 8 cykli BV w leczeniu wznowy po auto-HCT. Pozostaje nierozstrzygnięte, jaka opcja terapeutyczna jest najlepsza: kontynuacja leczenia BV w celu uzyskania CR, zmiana leczenia na CPI, czy wykonanie allo-HCT w obawie przed utratą częściowej odpowiedzi i progresją w przebiegu kontynuacji leczenia farmakologicznego. W badaniu rejestracyjnym dotyczącym BV 5-letnie lub dłuższe remisje występowały przede wszystkim u chorych, którzy uzyskali wcześniej CR, w większości przypadków w ciągu pierwszych 8 cykli. Tylko u jednego chorego zaobserwowano trwającą co najmniej 5 lat CR, która wystąpiła później niż w 10. cyklu leczenia BV [53]. Mediana PFS u chorych uzyskujących jedynie częściową odpowiedź lub tylko SD w czasie leczenia BV była stosunkowo krótka i wyniosła 6–7 miesięcy (przy braku uzyskania w 5-letniej obserwacji mediany PFS u chorych z całkowitą odpowiedzią na BV). Moskowitz [88] rekomenduje ocenę wyników leczenia BV już po 3–4 cyklach i w przypadku nieuzyskania CR zaleca leczenie CPI, a allo-HCT tylko w przypadku braku odpowiedzi lub progresji po odstawieniu CPI. Obecnie dostępne wyniki badań nie pozwalają na jednoznaczne rozstrzygnięcie, jaka jest optymalna strategia postępowania, tj. czy w przypadku uzyskania tylko częściowej odpowiedzi na BV (DS 4) należy przeprowadzić allo-HCT mimo braku CR, czy też przed allo-HCT należy rozpocząć leczenie CPI jako próbę pogłębienia odpowiedzi. Obawy dotyczące zastosowania CPI w celu pogłębienia odpowiedzi lub w przypadku takiej preferencji chorego wynikały z początkowych doniesień o zwiększonym odsetku śmiertelności okołotransplantacyjnej (35%) oraz ciężkich postaci choroby GvHD (29%) [99]. Jednak niedawno opublikowane badania [90, 100] wskazują, że zastosowanie CPI przed allo-HCT jest nie tylko bezpieczne, ale poprawia wyniki transplantacji od dawców haploidentycznych, w których zastosowano duże dawki cyklofosfamidę po przeszczepieniu jako immunosupresję.

**12. W przypadku uzyskania odpowiedzi (CMR lub PMR) na leczenie CPI należy rozważyć wykonanie allo-HCT (IIB) albo kontynuować leczenie CPI do czasu progresji, albo przerwać terapię, poddając chorego wnikliwej obserwacji. Wybór postępowania należy dostosować do preferencji chorego.**

**Zgodność ekspertów: 100%.**

Ilość danych klinicznych adresujących powyższą rekomendację jest stosunkowo ograniczona. Za celowością wykonania allo-HCT przemawia fakt, że mimo uzyskiwania wysokiego odsetka odpowiedzi w przebiegu leczenia CPI oraz ich relatywnie długiego trwania w dłuższych obserwacjach krzywa PFS nie wykazywała *plateau* [94, 101, 102].

W konsensusie francusko-amerykańskim z 2018 roku [103], na podstawie indywidualnych opinii ekspertów oraz opisów pojedynczych przypadków chorych, zaleca się: 1) wczesną konsultację wszystkich pacjentów w ośrodku przeszczepowym, 2) rozważenie allo-HCT u tych chorych z CMR lub PMR w przebiegu leczenia CPI, u których jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania kolejnej odpowiedzi obiektywnej), 3) rozważenie allo-HCT u wszystkich chorych po niepowodzeniu auto-HCT oraz niepowodzeniu leczenia CPI, u których uzyskano remisję w przebiegu kolejnej terapii. Wyniki badań retrospektywnych sugerują korzystną rolę konsolidacji za pomocą allo-HCT po uzyskaniu odpowiedzi na CPI. W retrospektywnej analizie hiszpańskiej grupy GELTAMO (*Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea*) obejmującej 74 chorych wykazano, że u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie niwolumabem, a następnie w konsolidacji wykonano u nich allo-HCT, uzyskane 2-letnie odsetki OS i PFS były wyższe niż u chorych niepoddanych allo-HCT (odpowiednio 77,5% vs. 42,6%;  $p = 0,126$  oraz 73,9% vs. 27,2%;  $p < 0,025$ ) [104]. Należy jednak pamiętać, że grupy te mogły nie być prognostycznie podobne, a na konsolidację allo-HCT w praktyce klinicznej kierowano chorych młodszych i mniej obciążonych chorobami współistniejącymi. Podobne wyniki odnotowano w analizie 78 chorych z francuskiego programu wczesnego dostępu EAP (*Expanded Access Program*). U żadnego chorego odpowiadającego na leczenie niwolumabem (CR lub odpowiedzi częściowej) i poddanego w konsolidacji allo-HCT nie zaobserwowano wznowy w okresie 34 miesięcy obserwacji (mediana), natomiast w grupie bez konsolidacji odsetek nawrotów wyniósł 62% ( $p < 0,0001$ ) [105]. Oceny prospektywnej samej interwencji (allo-HCT vs. brak allo-HCT) tylko u chorych z CMR nie przeprowadzono.

Inni eksperci nie rekomendują wykonania allo-HCT w przypadku uzyskania CMR w trakcie leczenia CPI, proponując tę opcję tylko chorym, którzy uzyskali PMR, z kolei u chorych z SD zalecają kontynuację leczenia CPI do progresji, a następnie zastosowanie chemioterapii i rozważenie allo-HCT w przypadku uzyskania przynajmniej PMR po chemioterapii [88, 106]. Ta ostatnia rekomendacja

nabiera obecnie większego znaczenia ze względu na doniesienia sugerujące ponowne pojawienie się wrażliwości na standardowe chemioterapie po zastosowaniu CPI [107].

Za zasadnością konsolidacji allo-HCT u chorych leczonych CPI przemawia coraz więcej badań wskazujących na zmniejszenie liczby wznów po allo-HCT u chorych otrzymujących wcześniej CPI. W retrospektywnej analizie francusko-włoskiej obejmującej 59 chorych poddanych haplo-HSCT [100] wykazano, że u chorych leczonych CPI (głównie niwolumabem) — w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymali CPI przed haplo-HSCT — skumulowany odsetek nawrotów w ciągu 2 lat wyniósł 0% w porównaniu z 20% ( $p = 0,054$ ), a w analizie wielowariantowej leczenie CPI obniżało ryzyko progresji lub zgonu o 68% ( $HR = 0,32$ ;  $p = 0,037$ ), jednak bez wpływu na OS. U pacjentów z CR przed przeszczepieniem — zależnie od tego, czy zastosowano leczenie CPI, czy nie — 2-letni odsetek nawrotów wynosił odpowiednio 22% w porównaniu z 4% ( $p = 0,054$ ). Co istotne, odsetek ostrej GvHD w stopniu 2.–4. u chorych otrzymujących CPI oraz w grupie nieleczonych CPI był zbliżony (41% vs. 33%;  $p = 0,456$ ), podobnie jak 1-roczy odsetek umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej GvHD. U wszystkich chorych po przeszczepieniu w profilaktyce GvHD stosowano cyklofosfamid w skojarzeniu z cyklosporyną A i mykofenolan mofetilu. Mediana czasu od podania ostatniej dawki CPI do allo-HCT wyniosła 60 dni (zakres 27–372 dni).

Również w innej retrospektywnej analizie obejmującej dużą grupę chorych ( $n = 150$ ) z 26 ośrodków transplantacyjnych w Europie i w Stanach Zjednoczonych dowiedziono, że wykonanie allo-HCT po CPI — w przypadku stosowaniu cyklofosfamidu po przeszczepieniu — przynosi obiecujące wyniki w zakresie PFS oraz niskiego odsetka nawrotów. Przy medianie obserwacji po allo-HCT wynoszącej 24 miesiące odsetek 2-letnich OS i PFS wyniósł odpowiednio 79% i 65%, a 2-letni odsetek nawrotów oraz zgonów bez nawrotu — odpowiednio 21% i 14% [90]. W analizie, w której oceniano profil toksyczności u chorych po allo-HCT w dwóch kohortach, tj. u chorych otrzymujących oraz nieotrzymujących CPI przed allo-HCT, wykazano podobną śmiertelność (odpowiednio 15% oraz 19%) przy jednocześnie znacząco wyższym odsetku ostrej GvHD u chorych wcześniej leczonych CPI (28% vs. 8%) [108].

Podsumowując, uzyskanie CMR lub PMR w przebiegu leczenia CPI ma znaczenie prognostyczne, przedmiotem kontrowersji pozostaje jednak zasadność przeprowadzenia konsolidującego allo-HCT u chorych z CMR po CPI ze względu na

ryzyko powikłań okołotransplantacyjnych. Dostępne dane mają charakter retrospektywny i pochodzą z analiz małych podgrup pacjentów, co utrudnia miarodajną analizę statystyczną nawet w układzie *non-inferiority*. Tym bardziej też wnioskowanie w zakresie *superiority* jest trudne i w ostatecznej decyzji trzeba uwzględnić preferencje pacjenta.

**13. U chorych leczonych CPI zakwalifikowanych do allo-HCT wskazane jest zastosowanie odpowiednio długiej przerwy (optymalnie 12 tygodni, nie krócej niż 6 tygodni) w terapii CPI przed przeszczepieniem oraz potransplantacyjne zastosowanie dużych dawek cyklofosfamidu w prewencji GvHD (IIIB).**

**Zgodność ekspertów: 100%.**

We wspomnianym wcześniej konsensusie francusko-amerykańskim z 2018 roku [103] w celu obniżenia ryzyka GvHD u chorych otrzymujących CPI w przygotowaniu do allo-HCT zaleca się pobranie komórek krwiotwórczych od dawcy ze szpiku zamiast z krwi obwodowej, zastosowanie cyklofosfamidu w prewencji GvHD oraz uważne monitorowanie stanu chorego i szybkie rozpoczęcie leczenia objawowego w przypadku wystąpienia GvHD. Ponadto autorzy zalecają zachowanie przynajmniej 6-tygodniowej przerwy od ostatniego podania CPI do wykonania przeszczepienia. Optymalny okres przerwy nie jest znany. W Polsce większość ośrodków transplantacyjnych zaleca dłuższą przerwę, tj. co najmniej 12-tygodniową, ale słuszność tego zalecenia będzie weryfikowana. Warto zwrócić uwagę, że w międzynarodowej analizie [90] mediana czasu od ostatniego podania CPI do wykonania allo-HCT wyniosła 80 dni (zakres 17–756), a w innej 60 dni (zakres 27–372 dni) [100]. W obu analizach chorym po przeszczepieniu podawano duże dawki cyklofosfamidu w profilaktyce GvHD.

**14. Zastosowanie CPI w dawkach standardowych u chorych z nawrotem choroby po allo-HCT poza badaniami klinicznymi nie jest rekomendowane ze względu na wysokie ryzyko rozwoju ciężkiej postaci GvHD.**

**Zgodność ekspertów: 100%.**

Zastosowanie CPI w nawrocie po allo-HCT jest obarczone bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia lub nasilenia GvHD. Objawy mogą się pojawiać już

po 1–2 podaniach CPI i przybierać ciężki i ostry przebieg przy jednoczesnej oporności na kortykoterapię [108, 109]. Rozpoczęcie podawania CPI od mniejszych dawek (np. niwolumab w dawce 0,5 mg/kg mc. z następnym zwiększeniem dawki w przypadku braku odpowiedzi oraz braku toksyczności) może obniżyć ryzyko wystąpienia ostrych objawów GvHD bez negatywnego wpływu reakcji „przeszczep wobec chłoniaka” [102], ale wymaga to potwierdzenia w prospektywnym badaniu klinicznym.

## Nowe perspektywy

W nieodległej przyszłości nowe metody diagnostyczne oraz nowe terapie mogą znacząco poprawić rokowanie i leczenie u chorych na R/R HL. Pojawiają się pierwsze doniesienia dotyczące wykorzystania komórek CAR-T również u chorych na HL, co otwiera nowe perspektywy terapeutyczne [4, 110]. Interesujące wyniki przynoszą badania nad HDAC [111–113] oraz inhibitorów JAK [114–116]. Wykorzystanie techniki sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next-generation sequencing*) do analizy krążącego nowotworowego DNA (*cfDNA*, *cell free DNA*) może być wykorzystywane do genotypowania wariantów HL, oceny choroby resztkowej oraz monitorowania ewolucji klonalnej w sytuacji nawrotu choroby [117]. Przy ograniczeniach związanych z oceną SUV (*standardized uptake value*) w badaniu PET [118] nadzieje są związane z radiomiką i informatyczną analizą obrazów [10, 119–121].

## Piśmiennictwo

1. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html> dostęp. SEER, National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: Hodgkin lymphoma (March 5, 2020).
2. Subbotin AS, Dolgushin MB, Afanasjeva NG, et al. [18F-FDG-PET/CT imaging of different histological subtypes of Hodgkin lymphoma] [In Russian]. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2019; 2(3): 58–62, doi: [10.37174/2587-7593-2019-2-3-58-62](https://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-3-58-62).
3. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, et al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med*. 2010; 51(1): 25–30, doi: [10.2967/jnumed.109.067892](https://doi.org/10.2967/jnumed.109.067892), indexed in Pubmed: 20009002.
4. Ramos CA, Torrano V, Bilgi M, et al. CD30-chimeric antigen receptor (CAR) T cells for therapy of Hodgkin lymphoma (HL). Abstract #79. *Hematology Oncology*. 2019; 37(S2): 168, doi: [10.1002/hon.125\\_2629](https://doi.org/10.1002/hon.125_2629).
5. Engert A, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4): iv19–iv29, doi: [10.1093/annonc/mdy080](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080), indexed in Pubmed: 29796651.
6. Dykewicz CA. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Infectious Diseases Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(2): 139–144, doi: [10.1086/321805](https://doi.org/10.1086/321805), indexed in Pubmed: 11418871.
7. Armitage JO. Early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010; 363(7): 653–662, doi: [10.1056/NEJMra1003733](https://doi.org/10.1056/NEJMra1003733), indexed in Pubmed: 20818856.
8. Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 497–506, doi: [10.1182/asheducation-2009.1.497](https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.497), indexed in Pubmed: 20008235.
9. Van Den Neste E, Casasnovas O, André M, et al. Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. *Haematologica*. 2013; 98(8): 1185–1195, doi: [10.3324/haematol.2012.072090](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.072090), indexed in Pubmed: 23904236.
10. Zaucha JM, Chauvie S, Zaucha R, et al. The role of PET/CT in the modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2019; 77: 44–56, doi: [10.1016/j.ctrv.2019.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.06.002), indexed in Pubmed: 31260900.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group, Eastern Cooperative Oncology Group, European Mantle Cell Lymphoma Consortium, Italian Lymphoma Foundation, European Organisation for Research, Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group, Grupo Español de Médula Ósea, German High-Grade Lymphoma Study Group, German Hodgkin's Study Group, Japanese Lymphoma Study Group, Lymphoma Study Association, NCIC Clinical Trials Group, Nordic Lymphoma Study Group, Southwest Oncology Group, United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27): 3059–3068, doi: [10.1200/JCO.2013.54.8800](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800), indexed in Pubmed: 25113753.
12. Zaucha JM, Deptała A, Zaucha R. Wczesna diagnostyka i leczenie postaci opornych i nawrotowych klasycznego chłoniaka Hodgki-na. *Acta Haematol Pol*. 2016; 47(1): 1–9, doi: [10.1016/j.acha-em.2015.12.001](https://doi.org/10.1016/j.acha-em.2015.12.001).
13. Josting A, Nogová L, Franklin J, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: A Retrospective Analysis From the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23(7): 1522–1529, doi: [10.1200/jco.2005.05.022](https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.022).
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology — Hodgkin lymphoma v. [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (April 15, 2020).
15. Wróbel T. Chłoniak Hodgki-na. *Onkol Klin Prakt*. 2020; 6(Suppl A): 505–523.
16. Linch DC, Goldstone AH, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *The Lancet*. 1993; 341(8852): 1051–1054, doi: [10.1016/0140-6736\(93\)92411-1](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92411-1).
17. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *The Lancet*. 2002; 359(9323): 2065–2071, doi: [10.1016/s0140-6736\(02\)08938-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08938-9).
18. Morschhauser F, Brice P, Fermé C, et al. GELA/SFGM Study Group. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory

- Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(36): 5980–5987, doi: [10.1200/JCO.2007.15.5887](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5887), indexed in Pubmed: [19018090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19018090/).
19. Vassilakopoulos TP, Asimakopoulos JV, Konstantopoulos K, et al. Optimizing outcomes in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a review of current and forthcoming therapeutic strategies. *Ther Adv Hematol*. 2020; 11: 2040620720902911, doi: [10.1177/2040620720902911](https://doi.org/10.1177/2040620720902911), indexed in Pubmed: [32110285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110285/).
  20. Paszkiewicz-Kozik E, Walewski J. Hodgkin lymphoma — closer to failure-free treatment. *Oncol Clin Pract*. 2015; 11: 199–210.
  21. Moskowitz AJ, Herrera AF, Beaven AW. Relapsed and refractory classical Hodgkin Lymphoma: keeping pace with novel agents and new options for salvage therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019; 39: 477–486, doi: [10.1200/EDBK\\_238799](https://doi.org/10.1200/EDBK_238799), indexed in Pubmed: [31099645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099645/).
  22. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(27): 3293–3299, doi: [10.1200/JCO.2016.66.4466](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.4466), indexed in Pubmed: [27382096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382096/).
  23. Knopińska-Posłuszny W, Kulikowski W, Paszkiewicz-Kozik E, et al. Zastosowanie bendamustyny z gemcytabiną i deksametazonem w leczeniu pierwotnie odpornej i nawrotowej postaci chłoniaka Hodgkina — wieloośrodkowe badanie obserwacyjne Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). *Acta Haemat Pol*. 2015; 46(Suppl): 58–59, doi: [10.1016/j.achaem.2015.07.094](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2015.07.094).
  24. PLRG, Polska Grupa Badawcza Chłoniaków, badanie PLRG-R26. [http://www.plrg.pl/images/stories/file/badania\\_plrg/PLRG-R26.pdf](http://www.plrg.pl/images/stories/file/badania_plrg/PLRG-R26.pdf) (August 5, 2020).
  25. Sasse S, Rothe A, Goergen H, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naive relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(10): 2144–2148, doi: [10.3109/10428194.2013.775434](https://doi.org/10.3109/10428194.2013.775434), indexed in Pubmed: [23402268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23402268/).
  26. Walewski J, Hellmann A, Siritanaratkul N, et al. Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy. *Br J Haematol*. 2018; 183(3): 400–410, doi: [10.1111/bjh.15539](https://doi.org/10.1111/bjh.15539), indexed in Pubmed: [30168134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168134/).
  27. Bröckelmann PJ, Zagadailov EA, Corman SL, et al. Brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who are ineligible for autologous stem cell transplant: a Germany and United Kingdom retrospective study. *Eur J Haematol*. 2017; 99(6): 553–558, doi: [10.1111/ejh.12973](https://doi.org/10.1111/ejh.12973), indexed in Pubmed: [28949403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28949403/).
  28. Forero-Torres A, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin in transplant-naive patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. *Oncologist*. 2012; 17(8): 1073–1080, doi: [10.1634/theoncologist.2012-0133](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0133), indexed in Pubmed: [22855426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22855426/).
  29. Viviani S, Guidetti A, Dalto S, et al. Brentuximab vedotin (BV) an effective treatment for transplant ineligible patients with relapsed/refractory (R/R) Hodgkin lymphoma (HL). <https://library.ehaweb.org/eha/2015/20th/100326/simonetta.viviani.brentuximab.vedotin.%28bv%29.an.effective.treatment.for.html> (December 10, 2020).
  30. Zinzani PL, Sasse S, Radford J, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: An updated review of published data from the named patient program. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 104: 65–70, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.04.019](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.04.019), indexed in Pubmed: [27279289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27279289/).
  31. EPAR, European Public Assessment Report, CHMP. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adcetris-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adcetris-epar-public-assessment-report_en.pdf) (August 5, 2020).
  32. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012; 119(7): 1665–1670, doi: [10.1182/blood-2011-10-388058](https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-388058), indexed in Pubmed: [22184409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184409/).
  33. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. KEYNOTE-204: randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab (pembro) versus brentuximab vedotin (BV) in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL). *J Clin Oncol*. 2020; 38(15\_Suppl): 8005–8005, doi: [10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.8005](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.8005).
  34. Salas C, Niembro A, Lozano V, et al. Persistent genomic instability in peripheral blood lymphocytes from Hodgkin lymphoma survivors. *Environ Mol Mutagen*. 2012; 53(4): 271–280, doi: [10.1002/em.21691](https://doi.org/10.1002/em.21691), indexed in Pubmed: [22434555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22434555/).
  35. Herrera AF, Palmer J, Martin P, et al. Results of a multicenter phase II trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(12): 2136–2140, doi: [10.1016/j.bbmt.2015.07.018](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.018), indexed in Pubmed: [26211987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26211987/).
  36. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70013-6), indexed in Pubmed: [25683846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25683846/).
  37. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, et al. PET-adapted therapy with brentuximab vedotin and augmented ICE for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma — lack of improvement with 3 versus 2 cycles of weekly brentuximab vedotin. *Haematologica*. 2016; 101(Suppl 5): abstract P088.
  38. Herrera A, et al. Posttransplant outcomes in a multicenter phase II study of brentuximab vedotin as first line salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma prior to autologous stem-cell transplantation. *Haematologica*. 2016; 101(Suppl 5): abstract P086.
  39. Cassaday RD, Fromm J, Cowan AJ, et al. Safety and activity of brentuximab vedotin (BV) plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) for relapsed/refractory (rel/ref) classical Hodgkin lymphoma (cHL): initial results of a phase I/II trial. *Blood*. 2016; 128(22): 1834–1834, doi: [10.1182/blood.v128.22.1834.1834](https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.1834.1834).
  40. Herrera AF, Palmer J, Martin P, et al. Autologous stem-cell transplantation after second-line brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2018; 29(3): 724–730, doi: [10.1093/annonc/mdx791](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx791), indexed in Pubmed: [29272364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29272364/).
  41. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018; 131(11): 1183–1194, doi: [10.1182/blood-2017-10-811224](https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-811224), indexed in Pubmed: [29229594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229594/).
  42. Hagenbeek A, et al. Combining brentuximab vedotin with DHAP as salvage treatment in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC transplant BRaVE study. *Blood*. 2018; 132(Suppl 1): 2923.
  43. Cole PD, McCarten KM, Pei Q, et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221):



- a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(9): 1229–1238, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30426-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30426-1), indexed in Pubmed: 30122620.
44. Garcia-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F, et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Ann Oncol.* 2019; 30(4): 612–620, doi: [10.1093/annonc/mdz009](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz009), indexed in Pubmed: 30657848.
  45. Stamatoullas A, Ghesquieres H, filliatre LC, et al. Brentuximab vedotin in first refractory/relapsed classical Hodgkin lymphoma patients treated by chemotherapy (ICE) before autologous transplantation. Final analysis of phase II study. *Blood.* 2019; 134(Suppl\_1): 132–132, doi: [10.1182/blood-2019-123925](https://doi.org/10.1182/blood-2019-123925).
  46. Abuelgasim KA, Alzahrani M, Alsharhan Y, et al. Chemoimmunotherapy with brentuximab vedotin combined with ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine is highly active in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(7): 1168–1172, doi: [10.1038/s41409-019-0454-z](https://doi.org/10.1038/s41409-019-0454-z).
  47. Advani R, Moskowitz A, Bartlett N, et al. Phase 1/2 study of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma: part 3 (concurrent dosing) results and updated progression-free survival results from parts 1 and 2 (staggered dosing). *Blood.* 2018; 132(Suppl 1): 1635–1635, doi: [10.1182/blood-2018-99-110002](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110002).
  48. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Three-year outcomes with brentuximab vedotin plus bendamustine as first salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2020; 189(3): e86–e90, doi: [10.1111/bjh.16499](https://doi.org/10.1111/bjh.16499), indexed in Pubmed: 32048731.
  49. Czyz A, Lojko-Dankowska A, Joks M, et al. Brentuximab vedotin alone and in combination with bendamustine as salvage therapy for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: multicentre experience of the Polish Lymphoma Research Group (PLRG). *Blood.* 2018; 132(Suppl 1): 5375–5375, doi: [10.1182/blood-2018-99-116610](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-116610).
  50. Summary of Product Characteristic Keytruda. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf) (August 5, 2020).
  51. Chen R, Zinzani P, Lee H, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood.* 2019; 134(14): 1144–1153, doi: [10.1182/blood.2019000324](https://doi.org/10.1182/blood.2019000324).
  52. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf) (August 5, 2020).
  53. Chen R, Gopal A, Smith S, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016; 128(12): 1562–1566, doi: [10.1182/blood-2016-02-699850](https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-699850).
  54. Gopal AK, Bartlett NL, Forero-Torres A, et al. Brentuximab vedotin in patients aged 60 years or older with relapsed or refractory CD30-positive lymphomas: a retrospective evaluation of safety and efficacy. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(10): 2328–2334, doi: [10.3109/10428194.2013.876496](https://doi.org/10.3109/10428194.2013.876496).
  55. Constine LS, Yahalom J, Ng AK, et al. The role of radiation therapy in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2018; 100(5): 1100–1118, doi: [10.1016/j.ijrobp.2018.01.011](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.01.011).
  56. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 89(4): 854–862, doi: [10.1016/j.ijrobp.2013.05.005](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.005).
  57. Brada M, Eeles R, Ashley S, et al. Salvage radiotherapy in recurrent Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1992; 3(2): 131–135, doi: [10.1093/oxfordjournals.annonc.a058128](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a058128), indexed in Pubmed: 1606082.
  58. Uematsu M, Tarbell NJ, Silver B, et al. Wide-field radiation therapy with or without chemotherapy for patients with Hodgkin disease in relapse after initial combination chemotherapy. *Cancer.* 1993; 72(1): 207–212, doi: [10.1002/1097-0142\(19930701\)72:1<207::aid-cncr2820720137>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930701)72:1<207::aid-cncr2820720137>3.0.co;2-a), indexed in Pubmed: 7685241.
  59. Leigh BR, Fox KA, Mack CF, et al. Radiation therapy salvage of Hodgkin's disease following chemotherapy failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27(4): 855–862, doi: [10.1016/0360-3016\(93\)90460-d](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90460-d), indexed in Pubmed: 8244815.
  60. Pezner RD, Lipsett JA, Vora N, et al. Radical radiotherapy as salvage treatment for relapse of Hodgkin's disease initially treated by chemotherapy alone: prognostic significance of the disease-free interval. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 30(4): 965–970, doi: [10.1016/0360-3016\(94\)90373-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90373-5), indexed in Pubmed: 7961000.
  61. MacMillan CH, Bessell EM. The effectiveness of radiotherapy for localized relapse in patients with Hodgkin's disease (IIB-IVB) who obtained a complete response with chemotherapy alone as initial treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1994; 6(3): 147–150, doi: [10.1016/s0936-6555\(94\)80051-0](https://doi.org/10.1016/s0936-6555(94)80051-0), indexed in Pubmed: 8086347.
  62. Wirth A, Corry J, Laidlaw C, et al. Salvage radiotherapy for Hodgkin's disease following chemotherapy failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 39(3): 599–607, doi: [10.1016/s0360-3016\(97\)00352-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00352-0), indexed in Pubmed: 9336139.
  63. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, et al. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(11): 1646–1652, doi: [10.1016/j.bbmt.2011.04.011](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.04.011), indexed in Pubmed: 21601641.
  64. Gentzler RD, Evens AM, Rademaker AW, et al. F-18 FDG-PET predicts outcomes for patients receiving total lymphoid irradiation and autologous blood stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2014; 165(6): 793–800, doi: [10.1111/bjh.12824](https://doi.org/10.1111/bjh.12824), indexed in Pubmed: 24628515.
  65. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Systematic review and meta-analysis on the prognostic value of complete remission status at FDG-PET in Hodgkin lymphoma after completion of first-line therapy. *Ann Hematol.* 2016; 95(1): 1–9, doi: [10.1007/s00277-015-2529-2](https://doi.org/10.1007/s00277-015-2529-2), indexed in Pubmed: 26482577.
  66. Kahraman D, Theurich S, Rothe A, et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for assessment of response to brentuximab vedotin treatment in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(4): 811–816, doi: [10.3109/10428194.2013.819575](https://doi.org/10.3109/10428194.2013.819575), indexed in Pubmed: 23805904.
  67. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60165-9), indexed in Pubmed: 25796459.
  68. Taleb B A. Tumour flare reaction in cancer treatments: a comprehensive literature review. *Anticancer Drugs.* 2019; 30(9): 953–958, doi: [10.1097/CAD.0000000000000814](https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000814), indexed in Pubmed: 31348010.

69. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(23): 7412–7420, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1624](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1624), indexed in Pubmed: [19934295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19934295/).
70. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016; 128(21): 2489–2496, doi: [10.1182/blood-2016-05-718528](https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-718528), indexed in Pubmed: [27574190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27574190/).
71. Liu Y, Dong Y, Kong Li, et al. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol*. 2018; 11(1): 104, doi: [10.1186/s13045-018-0647-8](https://doi.org/10.1186/s13045-018-0647-8), indexed in Pubmed: [30115069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115069/).
72. Bentolila G, Pavlovsky A, et al. Relapse or refractory Hodgkin lymphoma: determining risk of relapse or progression after autologous stem-cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61(7): 1548–1554, doi: [10.1080/10428194.2020.1732959](https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1732959), indexed in Pubmed: [32148142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32148142/).
73. Bröckelmann PJ, Müller H, Casasnovas O, et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2017; 28(6): 1352–1358, doi: [10.1093/annonc/mdx072](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx072).
74. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018; 132(25): 2639–2642, doi: [10.1182/blood-2018-07-861641](https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-861641).
75. Kanate AS, Kumar A, Dreger P, et al. Maintenance therapies for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas after autologous transplantation: a Consensus Project of ASBMT, CIBMTR, and the Lymphoma Working Party of EBMT. *JAMA Oncol*. 2019; 5(5): 715–722, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.6278](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6278), indexed in Pubmed: [30816957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30816957/).
76. Bonthapally V, Wu E, Macalalad A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(5): 993–1001, doi: [10.1185/03007995.2015.1030378](https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1030378), indexed in Pubmed: [25772232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772232/).
77. Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(7): 1377–1389, doi: [10.1185/03007995.2015.1048208](https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1048208), indexed in Pubmed: [25950500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25950500/).
78. Dada R, Zekri J, Al Saadi R. Brentuximab vedotin in pretreated Hodgkin lymphoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016; 16(6): 739–745, doi: [10.1080/14712598.2016.1180362](https://doi.org/10.1080/14712598.2016.1180362), indexed in Pubmed: [27096887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27096887/).
79. Tsirigotis P, Vassilakopoulos T, Batsis I, et al. Positive impact of brentuximab vedotin on overall survival of patients with classical Hodgkin lymphoma who relapse or progress after autologous stem cell transplantation: A nationwide analysis. *Hematol Oncol*. 2018; 36(4): 645–650, doi: [10.1002/hon.2521](https://doi.org/10.1002/hon.2521), indexed in Pubmed: [29882363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29882363/).
80. Kaloyannidis P, Hertzberg M, Webb K, et al. Positive impact of brentuximab vedotin on overall survival of patients with classical Hodgkin lymphoma who relapse or progress after autologous stem cell transplantation: A nationwide analysis. *Hematol Oncol*. 2018; 36(4): 645–650, doi: [10.1002/hon.2521](https://doi.org/10.1002/hon.2521), indexed in Pubmed: [29882363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29882363/).
81. Czyz A, Lojko-Dankowska A, Giza A, et al. Improved treatment outcomes for patients with Hodgkin lymphoma relapsing after autologous hematopoietic stem cell transplantation in the brentuximab vedotin era — the real-life report from the Polish Lymphoma Research Group. *Blood*. 2019; 134(Suppl\_1): 5276, doi: [10.1182/blood-2019-130484](https://doi.org/10.1182/blood-2019-130484).
82. Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2008; 26(3): 455–462, doi: [10.1200/JCO.2007.13.2415](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.2415), indexed in Pubmed: [18086796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086796/).
83. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: low transplant-related mortality and impact of intensity of conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35(10): 943–951, doi: [10.1038/sj.bmt.1704942](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704942), indexed in Pubmed: [15806128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15806128/).
84. Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41(9): 765–770, doi: [10.1038/sj.bmt.1705977](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705977), indexed in Pubmed: [18195684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18195684/).
85. Carella AM, Cavaliere M, Lerma E, et al. Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem-cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000; 18(23): 3918–3924, doi: [10.1200/JCO.2000.18.23.3918](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.23.3918), indexed in Pubmed: [11099321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11099321/).
86. Peggs KS, Sureda A, Qian W, et al. UK and Spanish Collaborative Groups. Reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: impact of alemtuzumab and donor lymphocyte infusions on long-term outcomes. *Br J Haematol*. 2007; 139(1): 70–80, doi: [10.1111/j.1365-2141.2007.06759.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06759.x), indexed in Pubmed: [17854309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17854309/).
87. Sureda A. Classical Hodgkin's lymphoma. Chapter 88. In: Carreras E. ed. *The EBMT Handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. 7<sup>th</sup> edition. Springer, Cham 2019.
88. Moskowitz CH. Should all patients with HL who relapse after ASCT be considered for allogeneic SCT? A consult, yes; a transplant, not necessarily. *Blood Adv*. 2018; 2(7): 821–824, doi: [10.1182/bloodadvances.2017011130](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017011130), indexed in Pubmed: [29636328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636328/).
89. Peggs KS. Should all patients with Hodgkin lymphoma who relapse after autologous SCT be considered for allogeneic SCT? *Blood Adv*. 2018; 2(7): 817–820, doi: [10.1182/bloodadvances.2017011122](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017011122), indexed in Pubmed: [29636327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636327/).
90. Merryman RW, Castagna L, Corradini P, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after programmed cell death 1 (PD-1) / programmed cell death ligand 1 (PD-L1) blockade for classical Hodgkin lymphoma: analysis of a large international cohort. *Blood*. 2019; 134(Suppl 1): 775.
91. Jethava Y, Guru Murthy GS, Hamadani M. Relapse of Hodgkin lymphoma after autologous transplantation: time to rethink treatment? *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017; 10(2): 47–56, doi: [10.1016/j.hemonc.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2016.12.002), indexed in Pubmed: [28183681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183681/).
92. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2014; 7: 24, doi: [10.1186/1756-8722-7-24](https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-24), indexed in Pubmed: [24642247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24642247/).
93. Fukuhara N, Yamamoto Go, Tsujimura H, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma: a multicenter retrospective study. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61(1):

- 176–180, doi: [10.1080/10428194.2019.1654100](https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1654100), indexed in PubMed: [31437057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31437057/).
94. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(14): 1428–1439, doi: [10.1200/JCO.2017.76.0793](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.0793), indexed in PubMed: [29584546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29584546/).
  95. Roemer MGM, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol*. 2016; 34(23): 2690–2697, doi: [10.1200/JCO.2016.66.4482](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.4482), indexed in PubMed: [27069084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069084/).
  96. Roemer MGM, Advani RH, Redd RA, et al. Classical Hodgkin lymphoma with reduced 2M/MHC class I expression is associated with inferior outcome independent of 9p24.1 status. *Cancer Immunol Res*. 2016; 4(11): 910–916, doi: [10.1158/2326-6066.CIR-16-0201](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0201), indexed in PubMed: [27737878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27737878/).
  97. Zinzani PL, Chen R, Armand P, et al. Pembrolizumab monotherapy in patients with primary refractory classical Hodgkin lymphoma who relapsed after salvage autologous stem cell transplantation and/or brentuximab vedotin therapy: KEYNOTE-087 subgroup analysis. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61(4): 950–954, doi: [10.1080/10428194.2019.1702178](https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1702178), indexed in PubMed: [31905294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31905294/).
  98. Armand P, Kuruvilla J, Michot JM, et al. KEYNOTE-013 4-year follow-up of pembrolizumab in classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *Blood Adv*. 2020; 4(12): 2617–2622, doi: [10.1182/bloodadvances.2019001367](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001367), indexed in PubMed: [32556281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32556281/).
  99. Kasamon YL, de Claro RA, Wang Y, et al. FDA approval summary: nivolumab for the treatment of relapsed or progressive classical Hodgkin lymphoma. *Oncologist*. 2017; 22(5): 585–591, doi: [10.1634/theoncologist.2017-0004](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0004), indexed in PubMed: [28438889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28438889/).
  100. De Philippis C, Legrand-Izadifar F, Bramanti S, et al. Checkpoint inhibition before haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide in Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2020; 4(7): 1242–1249, doi: [10.1182/bloodadvances.2019001336](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001336), indexed in PubMed: [32227210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227210/).
  101. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. KEYNOTE-087. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(19): 2125–2132, doi: [10.1200/JCO.2016.72.1316](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1316), indexed in PubMed: [28441111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28441111/).
  102. Chen R, Zinzani P, Lee H, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019; 134(14): 1144–1153, doi: [10.1182/blood.2019000324](https://doi.org/10.1182/blood.2019000324).
  103. Herbaux C, Merryman R, Devine S, et al. Recommendations for managing PD-1 blockade in the context of allogeneic HCT in Hodgkin lymphoma: taking a necessary evil. *Blood*. 2018; 132(1): 9–16, doi: [10.1182/blood-2018-02-811174](https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-811174), indexed in PubMed: [29720488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720488/).
  104. Martínez C, Carpio C, Heras I, et al. Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). Potential survival benefit for patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after nivolumab therapy for relapse/refractory Hodgkin lymphoma: real-life experience in Spain. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26(8): 1534–1542, doi: [10.1016/j.bbmt.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.02.003), indexed in PubMed: [32068094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068094/).
  105. Manson G, Mear JB, Herbaux C, et al. LYSA. Long-term efficacy of anti-PD1 therapy in Hodgkin lymphoma with and without allogeneic stem cell transplantation. *Eur J Cancer*. 2019; 115: 47–56, doi: [10.1016/j.ejca.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.006), indexed in PubMed: [31082693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082693/).
  106. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018; 131(15): 1689–1697, doi: [10.1182/blood-2017-09-772673](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-772673), indexed in PubMed: [29500170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29500170/).
  107. Carreau NA, Pail O, Armand P, et al. Checkpoint blockade treatment may sensitize Hodgkin lymphoma to subsequent therapy. *Oncologist*. 2020; 25(10): 878–885, doi: [10.1634/theoncologist.2020-0167](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0167), indexed in PubMed: [32720734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720734/).
  108. Dada R, Usman B. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in r/r Hodgkin lymphoma after treatment with checkpoint inhibitors: Feasibility and safety. *Eur J Haematol*. 2019; 102(2): 150–156, doi: [10.1111/ejh.13186](https://doi.org/10.1111/ejh.13186), indexed in PubMed: [30341987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30341987/).
  109. Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017; 129(18): 2471–2478, doi: [10.1182/blood-2016-11-749556](https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-749556), indexed in PubMed: [28270452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28270452/).
  110. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood*. 2017; 130(2): 221–228, doi: [10.1182/blood-2017-01-761346](https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-761346), indexed in PubMed: [28468799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28468799/).
  111. Grover NS, Park SI, Ivanova A, et al. A phase Ib/II study of anti-CD30 chimeric antigen receptor T cells for relapsed/refractory CD30+ lymphomas. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019; 25(3): S66, doi: [10.1016/j.bbmt.2018.12.149](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.149).
  112. Dickinson M, Johnstone RW, Prince HM. Histone deacetylase inhibitors: potential targets responsible for their anti-cancer effect. *Invest New Drugs*. 2010; 28(Suppl 1): S3–20, doi: [10.1007/s10637-010-9596-y](https://doi.org/10.1007/s10637-010-9596-y), indexed in PubMed: [21161327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21161327/).
  113. Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(18): 2197–2203, doi: [10.1200/JCO.2011.38.1350](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.1350), indexed in PubMed: [22547596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22547596/).
  114. Hu B, Younes A, Westin JR, et al. Phase-I and randomized phase-II trial of panobinostat in combination with ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(4): 863–870, doi: [10.1080/10428194.2017.1359741](https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1359741), indexed in PubMed: [28792260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792260/).
  115. Van Den Neste E, André M, Gastinne T, et al. A phase II study of the oral JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib in advanced relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Haematologica*. 2018; 103(5): 840–848, doi: [10.3324/haematol.2017.180554](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.180554), indexed in PubMed: [29351986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29351986/).
  116. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.5223), indexed in PubMed: [22965964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22965964/).
  117. Kim SJ, Kang HJ, Dong-Yeop S, et al. The efficacy of JAK2 inhibitor in heavily pretreated classical Hodgkin lymphoma: a prospective pilot study of ruxolitinib in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2016; 128(22): 1820–1820, doi: [10.1182/blood.v128.22.1820.1820](https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.1820.1820).
  118. Spina V, Brusca G, Cuccaro A, et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018; 131(22): 2413–2425, doi: [10.1182/blood-2017-11-812073](https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-812073), indexed in PubMed: [29449275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449275/).
  119. Schöder H, Moskowitz C. Metabolic tumor volume in lymphoma: hype or hope? *J Clin Oncol*. 2016; 34(30): 3591–3594, doi: [10.1200/JCO.2016.69.3747](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3747), indexed in PubMed: [27601547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27601547/).
  120. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016; 278(2): 563–577, doi: [10.1148/radiol.2015151169](https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169), indexed in PubMed: [26579733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579733/).
  121. Lue KH, Wu YF, Liu SH, et al. Intratumor heterogeneity assessed by F-FDG PET/CT predicts treatment response and survival outcomes in patients with Hodgkin lymphoma. *Acad Radiol*. 2020; 27(8): e183–e192, doi: [10.1016/j.acra.2019.10.015](https://doi.org/10.1016/j.acra.2019.10.015), indexed in PubMed: [31761665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31761665/).
  122. Milgrom SA, Elhalawani H, Lee J, et al. A PET radiomics model to predict refractory mediastinal Hodgkin lymphoma. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 1322, doi: [10.1038/s41598-018-37197-z](https://doi.org/10.1038/s41598-018-37197-z), indexed in PubMed: [30718585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30718585/).