

Marta Macioch, Piotr Centkowski

Oddział Onkologii Klinicznej i Hematologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Białej Podlaskiej

Niwolumab w leczeniu opornego i nawrotowego chłoniaka Hodgkina — opis przypadku

Nivolumab therapy for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma — case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Macioch M, Centkowski P. Nivolumab therapy for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma — case report. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0025.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Marta Macioch

Oddział Onkologii Klinicznej

i Hematologii

Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego

w Białej Podlaskiej

e-mail: martuchaa.g@gmail.com

STRESZCZENIE

W pracy opisano przypadek 34-letniego pacjenta diagnozowanego z powodu wzmożonej potliwości i świądu skóry, bez towarzyszących zmian skórnych, oraz suchego męczącego kaszlu. W wykonanych badaniach obrazowych uwidoczniło się liczne powiększone węzły w klatce piersiowej oraz ogniska hipodensyjne w śledzionie. Na podstawie wyniku histopatologicznego biopsji węzła chłonnego rozpoznano chłoniaka Hodgkina (HL) typu stwardnienia guzkowego. Po zakończonej chemioterapii ABVD (doksorubicyna 25 mg/m², bleomycyna 10 mg/m², winblastyna 6 mg/m², dakarbazyna 375 mg/m²) oraz radioterapii uzupełniającej uzyskano całkowitą remisję choroby. Nawrót nastąpił po 2 miesiącach od zakończenia leczenia. Pacjent otrzymał 6 kursów chemioterapii DHAP (cisplatyna 100 mg/m² w dniu 1., cytarabina 2000 mg/m² co 12 godzin w dniu 2., deksametazon 40 mg w dniach 1.–4.), a następnie wykonano autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych hemopoety (ASCT) wspomagane wysokodawkową chemioterapią kondycjonującą BEAM (karmustyna 300 mg/m², etopozyd 400–800 mg/m², cytarabina 800–1600 mg/m² i melfalan 140 mg/m²). Z powodu kolejnych licznych nawrotów choroby pacjent otrzymywał wiele linii chemioterapii i immunoterapii, w tym IGEV (ifosfamid 2000 mg/m² w dniach 1.–4., gemcytabina 800 mg/m² w dniach 1.–4., winorelbina 20 mg/m² w dniu 1.), brentuksymab vedotin w dawce 1,8 mg/m² (BV), CNOP (cyklofosfamid 750 mg/m², mitoksantron 10 mg/m², winkrystyna 1,4 mg/m², deksametazon 20 mg), chlorambucyl w dawce 12 mg/d. przez 14 dni z 7-dniową przerwą + prednizon przewlekle w dawce 40 mg/d., TBS (talidomid 100 mg/d. przewlekle, bendamustyna 90 mg/m² w dniach 1.–2., metyloprednizolon 1000 mg/d. w dniach 1.–3.). Zdecydowano o podjęciu próby leczenia immunologicznego niwolumabem — przeciwciałem anty-PD1, uzyskując znaczącą odpowiedź kliniczną. W opisanym przypadku przedstawiono znaczenie immunoterapii z użyciem przeciwciała anty-PD1 w opornym i nawrotowym HL.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, niwolumab, przeciwciała anty-PD1

ABSTRACT

We describe the case of a 34 years old patient with increased sweating, itching of the skin, without accompanying skin lesions and a dry cough. Numerous enlarged nodes in the chest and hypodense centers in the spleen were visualized in the CT imaging. The lymph node biopsy led to the diagnosis of Hodgkin's lymphoma (HL) — nodular sclerosis type. The ABVD (doxorubicin 25 mg/m², bleomycin 10 mg/m², vinblastine 6 mg/m², dacarbazine 375 mg/m²) chemotherapy and radiotherapy resulted in complete remission. Two months after the end of treatment, the disease relapsed. Six courses of chemotherapy DHAP (cisplatin 100 mg/m² on day 1, cytarabine 2000 mg/m² every 12 hours on day 2, dexamethasone 40 mg on day 1–4) were followed by high-dose chemotherapy BEAM (carmustine 300 mg/m², etoposide 400–800 mg/m², cytarabine 800–1600 mg/m² and melphalan 140 mg/m²) supported with autologous transplantation of hematopoietic stem cells (ASCT). Through numerous relapses of the disease, patient received many lines of chemotherapy and immunotherapy, including IGEV (ifosfamide 2000 mg/m² on day 1–4, gemcitabine 800 mg/m² on day 1–4, vinorelbine 20 mg/m² on day 1), brentuximab vedotin 1,8 mg/m²

(BV), CNOP (cyclophosphamide 750 mg/m², mitoxantrone 10 mg/m², vincristine 1,4 mg/m², dexamethasone 20 mg), chlorambucil 12 mg daily for 14 days with 7 day break + prednisone chronically in a dose of 40 mg daily, TBS (thalidomide 100 mg per day chronically, bendamustine 90 mg/m² on day 1–2, methylprednisolone 1000 mg per day on day 1–3). We decided to try immunotherapy with nivolumab- the anti-PD1 antibody, achieving a significant clinical response. Described case presents nivolumab as effective treatment in refractory and relapsed HL.

Key words: Hodgkin lymphoma, nivolumab, anti-PD1 antibodies

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2450-1646

Wstęp

Chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) jest chorobą nowotworową wywodzącą się z limfocytów B. Należy do najczęstszych nowotworów u młodych dorosłych (15–35 lat) i stanowi ok. 15% wszystkich zachorowań na chłoniaki. Rokowanie zazwyczaj jest dobre, niemniej w części chorych nie udaje się uzyskać trwałej całkowitej remisji (CR, *complete remission*) po leczeniu pierwszej linii, czego przyczyną są nawroty choroby lub pierwotna chemiooporność. Podstawowe warunki wyleczenia to dobrze zaplanowana terapia pierwszoliniowa oraz intensyfikacja leczenia wśród chorych opornych na leczenie podstawowe.

Opis przypadku

Trzydziestoczteroletni pacjent zgłosił się do lekarza rodzinnego w lutym 2014 roku z powodu wzmożonej potliwości oraz nasilonego świądu skóry, bez towarzyszących zmian skórnych. W związku z brakiem poprawy po zastosowanym leczeniu objawowym oraz pojawieniem się suchego, męczącego kaszlu wykonano badanie RTG klatki piersiowej, które uwidocznilo pakiety powiększonych węzłów chłonnych. Chorego skierowano do Białostockiego Centrum Onkologii.

W tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej stwierdzono masywnie powiększone węzły chłonne śródpiersia: przytchawicze prawe górne, przytchawicze po obu stronach, przy łuku aorty i w okienku aortalno-płucnym, podostrogowe, przyprzełykowe, w obu wnękach płuc, przy prawej odnodze przepony oraz powiększone węzły chłonne w obu dołach nadobojczykowych. Ponadto widoczne były węzły chłonne pod wpustem żołądka i wokół pnia trzewnego. W uwidocznionej w TK klatki piersiowej części śledziony opisano drobne ogniska hipodensyjne. Wykonano mediastinoskopię z biopsją węzła chłonnego, na podstawie której rozpoznano HL, stopień IIIB — typu stwardnienia guzkowego, CD15+, CD30+. Przed rozpoczęciem leczenia nie wykonano badania pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*). W okresie od marca do listopada 2014 roku chory otrzymał 8 kursów chemioterapii ABVD, a od grudnia 2014 do stycznia 2015 roku uzupełniającą radioterapię w dawce 36 Gy w 18 frakcjach fotonami X 6 MeV i 15 MeV. Dzięki

zastosowanemu leczeniu uzyskano CR określoną na podstawie badania PET-CT: aktywność metaboliczna węzłów chłonnych śródpiersia i jamy brzusznej poniżej tła naczyniowego — II stopień w skali Deauville.

Dwa miesiące po zakończonej radioterapii u mężczyzny ponownie pojawiły się stany podgorączkowe i świąd skóry. Wykonane badanie PET-CT potwierdziło wznowę — aktywne metabolicznie węzły chłonne po obu stronach przepony oraz zmiany ogniskowe w śledzionie.

Po konsultacji z Centrum Onkologii — Instytutem (COI) w Warszawie chory został zakwalifikowany do intensyfikacji chemioterapii i autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych hemopoezy (ASCT, *autologous transplantation of hematopoietic stem cells*). Podano 6 kursów chemioterapii DHAP, po których w PET-CT opisano całkowitą odpowiedź metaboliczną na zastosowane leczenie. Następnie pacjent otrzymał wysokodawkową chemioterapię kondycjonującą BEAM (5–9.12.2015), a w dniu 11.12.2015 roku wykonano ASCT. Okres poprzyszczepowy przebiegł bez powikłań.

W marcu 2016 roku rozpoznano kolejny nawrót choroby pod postacią zmian guzkowych w mięszu płuc — najbardziej aktywnych na pograniczu segmentów 1/2 i 3 płuca lewego — oraz powiększonych węzłów chłonnych w jamie brzusznej — restaging według PET-CT — stopień IV. Pacjent został zakwalifikowany do ratunkowej chemioterapii według schematu IGEV. Pierwszy kurs był powikłany głęboką niedokrwistością, wymagającą przetoczenia 5 j. koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), oraz gorączką neutropeniczną (GN), mimo zastosowanej pierwotnej profilaktyki czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*).

W badaniu echokardiografii serca, wykonanym w trakcie leczenia III linii, stwierdzono obniżenie frakcji wyrzutowej oraz hipokinezę przegrody i koniuszka serca. Po włączeniu leku beta-adrenolitycznego, inhibitora konwertazy angiotensyny i leku moczopędnego uzyskano ustąpienie objawów niewydolności serca. Ze względu na podwyższone parametry wydolności nerek pacjent wymagał diurezy forsowanej. Po 2 kursach IGEV chorego zakwalifikowano do leczenia BV — otrzymał 8 kursów w okresie od sierpnia 2016 do stycznia 2017 roku. W czasie leczenia obserwowano stopniowo nasilającą się polineuropatię obwodową. Planowano allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (alloSCT), ale nie wykonano go z powodu braku zgodnego dawcy.

W badaniu PET-CT z dnia 08.02.2017 roku rozpoznano kolejną wznowę chłoniaka w węzłach chłonnych poniżej przepony — wzmożony metabolizm glukozy w węzłach chłonnych wnęki wątroby oraz węzłach chłonnych aortokawalnych na poziomie L2–L3 — restaging według PET-CT — stopień II. Chory był wówczas hospitalizowany w Klinice Diagnostyki Onkologicznej i Kardiologii COI w Warszawie, gdzie 24.01.2017 roku otrzymał 1 kurs CNOP o założeniu paliatywnym. Ze względu na długo utrzymujące się powikłania hematologiczne po jednym kursie CNOP od kwietnia zmieniono chemioterapię na chlorambucyl z prednizonem w celu złagodzenia objawów ogólnych, głównie świądu. Skutkiem leczenia była pogłębiająca się cytopenia, nie udało się natomiast uzyskać złagodzenia objawów ogólnych. Chorego skierowano do regionalnego ośrodka onkologicznego — Oddziału Onkologii Klinicznej i Hematologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Białej Podlaskiej — w celu leczenia paliatywnego.

Ze względu na progresję choroby — uwidocznione w badaniu USG jamy brzusznej pakiety węzłów chłonnych w okolicy wnęki wątroby oraz w okolicy naczyń nerkowych, nasilający się świąd skóry oraz suchy kaszel przy jednoczesnym dobrym stanie ogólnym i braku istotnych powikłań narządowych — chorego zakwalifikowano do leczenia schematem zawierającym bendamustynę, talidomid i duże dawki metyloprednizolonu (TBS). W dniach 24–28.05.2017 i 29.06–03.07.2017 roku podano 2 kursy chemioterapii TBS. Ta kolejna, szósta linia leczenia nie przyniosła istotnej poprawy klinicznej poza minimalnym zmniejszeniem świądu, ale nie spowodowała też poważnych powikłań.

Od 3.08.2017 roku rozpoczęto stosowanie niwolumabu w dawce 3 mg/kg masy ciała *i.v.* co 2 tygodnie, co było możliwe dzięki funduszom uzyskanym ze wsparcia Fundacji Hematologii Rodziny Bogdani oraz serwisu Siepomaga. Po pierwszym podaniu leku chory wymagał hospitalizacji z powodu nieimmunologicznego zapalenia płuc i konieczności przetoczenia 2 jednostek KKCz ze względu na objawową niedokrwistość II stopnia. Objawy ogólne ustąpiły po około 14 dniach od włączenia niwolumabu.

W kontrolnym PET-CT wykonanym po 4 podaniach leku (27.09.2018) w porównaniu z badaniem z 08.02.2017 roku udokumentowano regresję morfologiczną i metaboliczną zmian węzłowych w jamie brzusznej — stopień II w skali Deauville. W śródpiersiu widoczne były węzły chłonne przy łuku aorty, przytchawicze obustronnie, podostrogowe, bez wzmożonego gromadzenia znacznika. Nie uwidoczniono powiększonych węzłów chłonnych we wnękach płucnych ani we wnęcie wątroby. Zaotrzewnowo opisano powiększone węzły chłonne okołoaortalne oraz aortalno-czeczne.

Obecnie pacjent nadal jest w trakcie immunoterapii, do lutego 2018 roku otrzymał 12 podań niwolumabu.

Nie obserwuje się nawrotu objawów ogólnych, wycofała się cytopenia w krwi obwodowej, zmniejszyła się neuropatia obwodowa.

Od 8. podania leku pojawiły się bóle stawów, głównie kolanowych, łokciowych, śródrečno-paliczkowych oraz nadgarstkowych. Bóle są symetryczne, najsilniejsze po wstaniu z łóżka, ustępujące po aktywności fizycznej. Ze względu na możliwość wystąpienia choroby stawów na podłożu autoimmunologicznym oznaczono przeciwciała antycytrulinowe (wynik: < 0,50 j./ml), przeciwciała przeciwdrożdżowe oraz przeciwciała przeciwplazmatyczne ANA2, stwierdzając obecność jedynie przeciwciał przeciw mięśniom gładkim w mianie 1:100 (metoda IIF).

W kontrolnym badaniu PET-CT z dnia 29.01.2018 roku nie stwierdzono aktywnych metabolicznie zmian węzłowych o charakterze limfoproliferacyjnym, podobnie jak w badaniu z września 2017 roku. Opisano jedynie resztkowe zmiany węzłowe po obu stronach przepony bez wzmożonego metabolizmu — stopień II w skali Deauville.

Dyskusja

Chłoniak Hodgkina jest nowotworem o dobrym rokowaniu, mimo to u 10% chorych z postacią wczesną i 25–30% chorych z postacią zaawansowaną nie udaje się uzyskać trwałej całkowitej remisji po leczeniu pierwszej linii. Przyczyną niepowodzenia najczęściej są nawroty choroby, a u około 5% chorych pierwotna chemiooporność [1]. Standardem postępowania u pacjentów nawrotowych/opornych jest chemioterapia ratunkowa II rzutu i wysokodawkowa chemioterapia wspomagana ASCT. Do najczęściej stosowanych zalicza się schematy oparte na cisplatinie/karboplatinie: DHAP, ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatina), ASHAP (doksorubicyna, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatina), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) oraz na gemcytabinie: IGEV, GVD (gemcytabina, winorelbina, doksorubicyna pegylowana), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatina). Skuteczność powyższych schematów przedstawiono w tabeli 1.

Dobór leczenia II rzutu zależy od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących oraz stosowanego wcześniej leczenia. Jeśli chory nie osiągnie częściowej odpowiedzi (PR, *partial response*) po 2 kursach leczenia, należy zmienić schemat. W przypadku uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu 2–4 cykli leczenia ratunkowego chorego należy zakwalifikować do wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM wspomaganej ASCT [8].

W przypadku nawrotu choroby po ASCT leczeniem z wyboru jest BV lub — jeśli nie stosowano jej wcześniej — bendamustyna. Po uzyskaniu CR należy rozważyć

Tabela 1. Skuteczność schematów chemioterapii

Schemat	Pacjenci (n)	Ogólny odsetek odpowiedzi (%)	Odsetek odpowiedzi całkowitych (%)
ASHAP [2]	56	70	34
DHAP [3]	102	89	21
ICE [4]	65	85	26
IGEV [5]	91	81	54
GVD [6]	91	70	19
GDP [7]	34	62	10

wykonanie transplantacji allogenicznej lub kwalifikację pacjenta do badań klinicznych z użyciem przeciwciał anty-PD1 [9].

Brentuksymab vedotin i bendamustyna wykazywały aktywność w monoterapii u chorych na nawrotowego i/lub opornego HL [10]. Ich połączenie skutkowało ogólnym odsetkiem odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) i CR odpowiednio 67% i 19% [11]. W drugim badaniu, w którym BV i bendamustynę stosowano u chorych na pierwotnie opornego HL lub przy pierwszym nawrocie, zgłaszano odsetek ORR i CR odpowiednio 93% i 74% [12].

Istnieje również kilka doniesień na temat stosowania talidomidu u chorych na nawrotowego i opornego na leczenie HL. W jednym z małych badań pacjenci z nawrotem choroby po ASCT otrzymali talidomid w połączeniu z winblastyną. Czterech spośród 11 pacjentów uzyskało PR, u 3 pacjentów wystąpiła stabilizacja choroby (SD, *stabilization of the disease*). Objawy B były obecne wyjściowo u 4 chorych i całkowicie ustąpiły w trakcie leczenia u 2 pacjentów. U 5 osób doszło do progresji choroby w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii [13].

Zdolność komórek Reed–Sternberga (R-S) do hamowania reakcji układu immunologicznego dała impuls do badań nad skutecznością leków wpływających na punkty kontroli immunologicznej u chorych na HL.

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G4, które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1, *programmed death receptor 1*) i blokuje jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1, co z kolei prowadzi do zmniejszenia wzrostu guza [14]. Komórki R-S w klasycznym HL charakteryzują się zmianami genetycznymi w *locus* 9p24.1, które prowadzą do nadekspresji PD-L1 oraz PD-L2, a mikrośrodowisko HL jest zdominowane przez rozległy, mieszany, zapalny naciek komórkowy. Niwolumab jako przeciwciało blokujące PD-1 daje wysoką odpowiedź u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie klasycznym HL, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [15].

W 2016 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydała zgodę na zastosowanie niwolumabu w leczeniu chorych na klasycznego HL, u których doszło do nawrotu choroby lub jej progresji po ASCT oraz potransplantacyjnym zastosowaniu BV. Decyzja ta została oparta na analizie danych z badań CheckMate 205 i CheckMate 039 [16]. W badaniu I fazy CheckMate 039, obejmującym 23 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL, ORR wynosił 87%, CR odnotowano u 4 osób, a PR — u 16. U pozostałych 3 chorych wystąpiła SD. Badanie II fazy CheckMate 205 objęło 80 pacjentów z klasycznym HL, którzy otrzymali ASCT i BV. Ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 66%, a wskaźniki CR i PR odpowiednio 9 i 58%. Szacunkowa mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 8,7 miesiąca [16]. Po dłuższym okresie obserwacji mediana czasu trwania odpowiedzi została przedłużona do 13,1 miesiąca. Dwunastomiesięczny czas wolny od progresji (PFS, *progression free survival*) wyniósł 54,6%, a 12-miesięczny całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*) — 94,9% [17].

W Japonii, w badaniu II fazy rozpoczętym w marcu 2015 roku, badano skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu u 17 japońskich pacjentów z opornym na leczenie/ /nawrotowym HL, leczonych wcześniej BV. Wartość ORR wyniosła 81,3%, z CR i PR odpowiednio u 4 i 9 pacjentów. Przeżycie całkowite i PFS po 6 miesiącach wynosiły odpowiednio 100% i 60,0%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: gorączka (41,2%), świąd (35,3%), wysypka (35,3%) i niedoczynność tarczycy (29,4%). Czterech chorych (23,5%) doświadczyło działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia [18].

W badaniach prowadzonych w 24 ośrodkach w Turcji brało udział 82 pacjentów, którzy otrzymali średnio 5–7 linii chemioterapii. Spośród nich 70% było po ASCT, a 77% — po leczeniu BV. Po 12 tygodniach leczenia niwolumabem odpowiedź uzyskano u 64% badanych chorych, a 26% osiągnęło CR. W trakcie trwania badania 41 chorych pozostało na leczeniu niwolumabem [19].

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania niwolumabu mogą obejmować: zmniejszenie liczby limfocytów i płytek krwi, świąd, wysypkę, biegunkę,

zwiększenie stężenia lipidów w surowicy, zespół mielodysplastyczny i immunologiczne skutki uboczne, takie jak zapalenie trzustki, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej czy zapalenie jelita grubego. Do bardziej nietypowych działań niepożądanych należą autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie przysadki czy zapalenie tarczycy. Nasilenie działań niepożądanych można zmniejszyć poprzez zastosowanie glikokortykosteroidów [20].

W jednym z badań II fazy, dotyczącym leczenia niwolumabem chorych na nawrotowego/opornego HL, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie (25%), reakcja związana z infuzją (20%) i wysypka (16%). Najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia 3. lub 4. była neutropenia (5%), a najczęstsze ciężkie powikłanie każdego stopnia stanowiła gorączka 4% [14].

U chorego opisanego w niniejszym artykule krótko po pierwszym podaniu niwolumabu wystąpiło zapalenie płuc; wymagał również przetoczenia 2 jednostek KKCz. Powikłania te nie powtórzyły się w dalszym toku leczenia, dlatego trudno określić, czy wiązały się z podaniem leku, czy były efektem wcześniej stosowanych chemioterapii.

Podsumowując, badania kliniczne z zastosowaniem niwolumabu wykazały, że jest on skuteczną opcją leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym HL, leczonych wcześniej BV, co potwierdzają długie remisje po monoterapii niwolumabem oraz utrzymujące się PR, nawet u chorych, którzy byli uprzednio intensywnie leczeni chemioterapią. Do działań niepożądanych związanych z niwolumabem należą powikłania o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją leku, ale są one dobrze tolerowane, co umożliwia kontynuację leczenia. Przedstawiony przypadek potwierdza skuteczność terapii niwolumabem, w trakcie której po 2 miesiącach udało się osiągnąć regresję metaboliczną i morfologiczną zmian węzłowych oraz ustąpienie objawów ogólnych, a także utrzymanie się tych efektów leczenia po kolejnych 4 miesiącach terapii.

Piśmiennictwo

- Kuruwilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011; 117(16): 4208–4217, doi: [10.1182/blood-2010-09-288373](https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-288373), indexed in Pubmed: [21263152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263152/).
- Rodríguez J, Rodríguez MA, Fayad L, et al. ASHAP: a regimen for cytoreduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. *Blood*. 1999; 93(11): 3632–3636, indexed in Pubmed: [10339468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10339468/).
- Sasse S, Alram M, Müller H, et al. Prognostic relevance of DHAP dose-density in relapsed Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin-Study Group. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57(5): 1067–1073, doi: [10.3109/10428194.2015.1083561](https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1083561), indexed in Pubmed: [26693800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26693800/).
- Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001; 97(3): 616–623, doi: [10.1182/blood.v97.3.616](https://doi.org/10.1182/blood.v97.3.616), indexed in Pubmed: [11157476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157476/).
- Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007; 92(1): 35–41, doi: [10.3324/haematol.10661](https://doi.org/10.3324/haematol.10661), indexed in Pubmed: [17229633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229633/).
- Bartlett N, Niedzwiecki D, Johnson J, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Annals of Oncology*. 2007; 18(6): 1071–1079, doi: [10.1093/annonc/mdm090](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm090).
- Kuruwilla J, Nagy T, Pintilie M, et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006; 106(2): 353–360, doi: [10.1002/ncr.21587](https://doi.org/10.1002/ncr.21587), indexed in Pubmed: [16329112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16329112/).
- Wróbel T. Leczenie postaci nawrotowych i opornych chłoniaka Hodgkina. *Therapy of relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma*. *Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu. Acta Haematologica*. 2011; 42(3): 375–379.
- Zauchka J, Deptala A, Zaucha R. Wczesna diagnostyka i leczenie postaci opornych i nawrotowych klasycznego chłoniaka Hodgkina. *Acta Haematologica Polonica*. 2016; 47(1): 1–9, doi: [10.1016/j.achaem.2015.12.001](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2015.12.001).
- Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30(18): 2183–2189, doi: [10.1200/JCO.2011.38.0410](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0410), indexed in Pubmed: [22454421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22454421/).
- O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(2): 257–266, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30912-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30912-9), indexed in Pubmed: [29276022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29276022/).
- La Casce A, Bociek G, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active salvage treatment regimen for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015; 126: 3982.
- Kuruwilla J, Song K, Mollee P, et al. A phase II study of thalidomide and vinblastine for palliative patients with Hodgkin's lymphoma. *Hematology*. 2006; 11(1): 25–29, doi: [10.1080/10245330500276592](https://doi.org/10.1080/10245330500276592), indexed in Pubmed: [16522545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16522545/).
- Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016; 17(9): 1283–1294, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30167-x](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30167-x).
- Gay ND, Okada CY, Chen AI, et al. Targeting the programmed cell death 1 pathway in Hodgkin lymphoma: the place of nivolumab. *Ther Adv Hematol*. 2017; 8(5): 175–180, doi: [10.1177/2040620717695723](https://doi.org/10.1177/2040620717695723), indexed in Pubmed: [28473905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28473905/).
- 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/).
- Timmerman JM, Engert A, Younes A, et al. Checkmate 205 Update with Minimum 12-Month Follow up: A Phase 2 Study of Nivolumab in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2016; 128(22).
- Maruyama D, Hatake K, Kinoshita T, et al. Multicenter phase II study of nivolumab in Japanese patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci*. 2017; 108(5): 1007–1012, doi: [10.1111/cas.13230](https://doi.org/10.1111/cas.13230), indexed in Pubmed: [28267244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267244/).
- Beköz H, Karadurmus N, Paydas S, et al. Nivolumab for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: real-life experience. *Ann Oncol*. 2017; 28(10): 2496–2502, doi: [10.1093/annonc/mdx341](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx341), indexed in Pubmed: [28961828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961828/).
- Glimelius I, Diepstra A. Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma. *J Intern Med*. 2017; 281(3): 247–260, doi: [10.1111/joim.12582](https://doi.org/10.1111/joim.12582), indexed in Pubmed: [27991731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27991731/).