

Monika Długosz-Danecka

Katedra i Klinika Hematologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Niwolumab w leczeniu chorej na opornego i nawrotowego chłoniaka Hodgkina

Nivolumab in patient with refractory and relapsed Hodgkin lymphoma

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Monika Długosz-Danecka
Katedra i Klinika Hematologii, Collegium
Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków
tel.: +48 12 424 76 00
e-mail: monika.dlugosz-danecka@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Pomimo pomyślnego rokowania w klasycznym chłoniaku Hodgkina u 10% pacjentów z postacią wczesną i 25–30% z postacią zaawansowaną choroba ma charakter oporny/nawrotowy. Standardem postępowania w przypadku pierwszego nawrotu lub oporności na leczenie jest wysokodawkowana chemioterapia wsparta autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT). Rokowanie chorych po niepowodzeniu ASCT jest niepomyślne, z medianą całkowitego przeżycia wynoszącą nieco ponad 2 lata. Wprowadzenie do terapii brentuksymabu vedotin (BV) poprawiło medianę całkowitego przeżycia oraz czasu przeżycia wolnego do progresji. Dla chorych z aktywną chorobą po ASCT i BV nie było dotąd standardowych opcji postępowania. Niwolumab, inhibitor punktu kontrolnego i przeciwciału anty-PD1, stanowi odpowiedź na potrzebę skutecznej terapii w tej populacji pacjentów. W pracy przedstawiono opis przypadku 27-letniej pacjentki z pierwotną opornością klasycznego chłoniaka Hodgkina, po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej linii według schematu ABVD konsolidowanej radioterapią zmian resztkowych oraz drugiej linii według schematu ESHAP i BEACOPP eskalowany. Krótkotrwała odpowiedź na BV, z następowym ASCT kondycjonowanym BEAM, nie przełamały pierwotnej oporności choroby. Skuteczna monoterapia niwolumabem doprowadziła do całkowitej remisji trwającej obecnie 10 miesięcy, konsolidowanej allo-genicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (allo-SCT). Przedstawiony przypadek dowodzi skuteczności niwolumabu w pierwotnie opornym chłoniaku Hodgkina.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, nawrót, niwolumab, oporność

ABSTRACT

Despite favorable prognosis in classical Hodgkin lymphoma, relapses or refractory disease is present in 10% of patients with early stages and 25–30% with advanced form. The standard of care in the first relapse or resistance of disease is high-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation (ASCT). The prognosis of patients after ASCT failure is unsuccessful, with a median overall survival of just over 2 years. The introduction to brentuximab vedotin (BV) therapy improved median overall survival and progression free survival. For patients with active disease after ASCT and BV, there were so far any treatment options. Nivolumab, a checkpoint inhibitor and anti-PD1 antibody, fills unsatisfied medical need for effective therapy in this population of patients. The paper presents a case report of a 27-year-old female patient with primary refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of first line chemotherapy according to the ABVD regimen, consolidated with radiotherapy of residual lesions and the second line according to ESHAP and escalated BEACOPP regimen. The short-term response to BV, followed by ASCT after BEAM chemotherapy, did not break the original disease resistance. Effective monotherapy with nivolumab allowed to achieve complete remission lasting 10 months by now, consolidated with allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT). The presented case proves the efficacy of nivolumab in primary refractory Hodgkin lymphoma.

Key words: Hodgkin lymphoma, nivolumab, refractory, relapsed

Wstęp

Pomimo pomyślnego rokowania w klasycznym chłoniaku Hodgkina (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) u 10% pacjentów z postacią wczesną i 25–30% z postacią zaawansowaną choroba ma charakter oporny/nawrotowy (R/R, *relapsed/refractory*) [1]. Standardem postępowania w przypadku pierwszego nawrotu lub oporności procesu jest wysokodawkowana chemioterapia wsparta autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT, *autologous stem cell transplantation*) [2]. W tej populacji odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od choroby wynosi 55% [2]. Rokowanie chorych po niepowodzeniu ASCT jest niepomyślne, z medianą całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) wynoszącą nieco ponad 2 lata [3–5]. Wprowadzenie do terapii brentuksymabu vedotin (BV) wydłużyło medianę OS do 22,4 miesiąca [4] oraz czas przeżycia wolny do progresji (PFS, *progression-free survival*) do 3,5 miesiąca. Dla pacjentów z aktywną chorobą po ASCT i BV nie było dotąd standardowych opcji postępowania. Niwolumab, inhibitor punktu kontrolnego, stanowi odpowiedź na potrzebę skutecznej terapii w tej populacji pacjentów.

Opis przypadku

Przypadek dotyczy 27-letniej pacjentki z rozpoznaniem cHL, podtyp stwardnienie guzkowe (NS, *nodular sclerosis*), postawionym w październiku 2015 roku na podstawie badania histopatologicznego węzła chłonnego szyjnego lewego — w opisie preparatu utkanie limfatyczne mieszanokomórkowe złożone z małych limfocytów i histiocytów, fibroblastów, eozynofili oraz licznych atypowych komórek o morfologii komórek Hodgkina i Reed-Sternberga (HRS, *Hodgkin and Reed/Sternberg*) oraz ich wariantów, z immunofenotypem CD20–/CD3–/CD30+/CD15+/PAX5+/ALK1–, z dość rozległymi polami martwicy skrzepowej i ogniskowym pasmowatym włóknieniem.

Objawy pojawiły się po raz pierwszy w sierpniu 2015 roku pod postacią powiększających się węzłów chłonnych szyjnych, świądu skóry, obfitych potów nocnych oraz spadku masy ciała — 5 kg w ciągu 2 miesięcy. W badaniu rentgenowskim (RTG) klatki piersiowej w lewej wnęce wykazano obecność cienia o wymiarach 30 × 40 mm, z zagęszczeniem w górnych i środkowych partiach lewego płuca, płyn w lewej jamie opłucnej do poziomu VI żebra, płuco prawe bez zmian ogniskowych. W badaniu tomografii komputerowej (TK) w śródpiersiu przednio-górnym, środkowym dolnym po lewej uwidoczniło patologiczne, policykliczne masy o wymiarach 160 × 70 × 90 mm; przez obszar zmian przebiegała tętnica i żyła podobojczykowa. Obraz sugerował zmiany rozrostowe układu chłonnego. Ponadto w okolicy były widoczne powiększone węzły chłonne: przytchawicze i śródpiersia

górnego — do 20 mm, okolicy rozwidlenia tchawicy i prawej wnęki — 16 mm, pachowe po lewej stronie — 25 mm; mięsz płucny bez zmian ogniskowych, stwierdzono ślad płynu w szczycie lewej jamy opłucnej. W wykonanym badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z TK (PET-TK) w celu oceny zaawansowania procesu przed rozpoczęciem leczenia uwidoczniło aktywny metabolicznie proces w zakresie węzłów chłonnych powyżej przepony, z obecnością choroby masywnej oraz naciekiem na lewą łopatkę (Ann Arbor IVX).

Wyniki morfologii krwi obwodowej były następujące: leukocytoza — 18 g/l, limfopenia — 0,5 g/l, stężenie hemoglobiny — 8,2 g/dl, stężenie albumin — 38 g/l; 5 punktów według Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego (IPS, *International Prognostic Scale*).

W pierwszej linii leczenia, od września 2015 roku do lutego 2016 roku, chora otrzymała 6 cykli chemioterapii według schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna). W badaniu PET-TK po zakończeniu leczenia uwidoczniło całkowitą metaboliczną remisję procesu (Deauville 2), z obecnością masy resztkowej o wymiarach 445 × 28 mm, bez aktywności metabolicznej. Pacjentka została poddana konsolidacyjnej radioterapii masy resztkowej w dawce 36 Gy (marzec 2016 r.).

W kontrolnym badaniu PET-TK w 3 miesiące po zakończeniu radioterapii uwidoczniło obecność aktywnej metabolicznie choroby chłoniakowej z zajęciem kilku grup węzłów chłonnych powyżej przepony — wznowa procesu nowotworowego. Wobec powyższego chorą zakwalifikowano do leczenia drugiej linii z intencją konsolidacji ASCT. Pacjentkę poddano wysokodawkowanej chemioterapii według schematu ESHAP (etopozyd, cisplatyna, cytarabina, metylprednizolon), z następową skuteczną kolekcją komórek macierzystych do ASCT, oraz zakwalifikowano ją do kontynuacji leczenia drugiej linii według schematu BEACOPP z eskalacją (escBEACOPP: etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon). Po podaniu pierwszego cyklu escBEACOPP stwierdzono kliniczną progresję pod postacią masywnego powiększenia szyjnych i pachowych węzłów chłonnych.

Wobec oporności na leczenie drugiej linii chorą włączono do programu terapeutycznego z BV — od października do lutego 2016 roku pacjentka otrzymała 8 dawek przeciwciała anti-CD30, z całkowitą metaboliczną remisją procesu potwierdzoną w kolejnym badaniu PET-TK. W marcu 2017 roku po kondycjonowaniu według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan) chorą poddano ASCT. W kontrolnym badaniu PET-TK wykonanym w czerwcu 2017 roku opisano masywną wznowę procesu nowotworowego.

Od lipca 2017 do stycznia 2018 roku pacjentka była leczona niwolumabem (otrzymała łącznie 14 da-

wek przeciwciała), z całkowitą remisją metaboliczną w badaniu PET-TK. Tolerancja leczenia była dobra, obserwowano tylko nawracające wysypki skórne, z poprawą po miejscowym zastosowaniu maści steroidowych. Niwolumab podawano co 2 tygodnie, bez opóźnień czy konieczności redukcji dawki leku. W związku z pierwotną opornością cHL w marcu 2018 roku chora otrzymała przeszczepienie komórek macierzystych od dawcy haploidentycznego, po kondycjonowaniu — według schematu z Baltimore — busulfanem, cyklofosfamidem oraz radioterapią całego ciała, w dawce 2 Gy. Obecnie pacjentka nadal pozostaje w dobrym stanie ogólnym z utrzymującą się remisją metaboliczną choroby. Występują zmiany skórne w przebiegu przewlekłej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (cGVHD, *chronic graft versus host disease*) wymagające leczenia miejscowego.

Dyskusja

Nawrotowa/oporna postać chłoniaka Hodgkina nadal pozostaje wyzwaniem, szczególnie u chorych niekwalifikujących się do leczenia ratunkowego (lub na nie nieodpowiadających) wysokodawkowaną chemioterapią, umożliwiającą zarówno redukcję choroby, jak i mobilizację komórek macierzystych do wsparcia ASCT. W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych udowodniono wyższość wysokodawkowanej chemioterapii i ASCT w porównaniu z leczeniem standardową dawką cytostatyków, z potwierdzoną skutecznością u prawie 50% pacjentów z postacią nawrotową cHL [2, 6]. Skuteczność ASCT oraz dalsze rokowanie wynikają nie tylko z chemiowrażliwości choroby przed przeszczepieniem będącej wykładnikiem skuteczności leczenia pierwszej linii (pierwotna oporność, wczesny lub późny nawrót choroby) oraz wysokodawkowanej chemioterapii, ale także ze statusu choroby w trakcie wykonywania ASCT. W szczególności aktywność choroby, oceniana w badaniu PET-TK przed ASCT jako wynik skuteczności leczenia ratunkowego, jest głównym czynnikiem warunkującym dalsze rokowanie; odsetki PFS są znacznie wyższe u chorych z negatywnym wynikiem badania PET przed ASCT w porównaniu z chorymi wykazującymi nadal dodatni wynik badania PET-TK [7–13]. Co istotne, nie odnotowano żadnych różnic w przeżyciu chorych wymagających dwóch schematów leczenia ratunkowego zamiast tylko jednego, pod warunkiem negatywnego badania PET-TK przed ASCT [14]. Niepowodzenia ASCT występują zwykle w ciągu pierwszych 2–3 lat po przeprowadzeniu procedury i wiążą się głównie z parametrami klinicznymi wskazującymi na chorobę wysokiego ryzyka, takimi jak obecność objawów ogólnych B i stan zaawansowania według klasyfikacji z Ann Arbor w nawrocie [3, 15]. Dane historyczne wskazują na bardzo złe rokowanie chorych z niepowodzeniem ASCT [16]; co najmniej

80% pacjentów wysokiego ryzyka oszacowanego podczas nawrotu choroby zmarło w ciągu 5 lat. Ponadto im krótszy czas remisji po ASCT, tym mniejsze prawdopodobieństwo przeżycia [15]. Mimo doniesień o kilku biologicznych i histologicznych parametrach korelujących z wynikami ASCT brakuje jednoznacznych markerów prognostycznych [17–19]. Chan i wsp. przedstawili model zależności między przeżyciem wolnym od niepowodzenia (FFS, *failure-free survival*) po ASCT, ryzykiem oporności na chemioterapię i stratyfikacją chorych do grupy wysokiego ryzyka niepowodzenia leczenia drugiej linii a ekspresją genów związanych z limfocytami B, makrofagami, komórkami HRS, neutrofilami i komórkami *natural killers* (NK) [20].

Biorąc pod uwagę fakt, że status choroby podczas ASCT jest uważany za najważniejszy czynnik decydujący o skuteczności ASCT, dobór leczenia ratunkowego odgrywa kluczową rolę w zapewnieniu długotrwałej kontroli nad chorobą. Poszukiwanie schematów lekowych w leczeniu ratunkowym powinno mieć na celu zwiększenie odsetka chorych z całkowitą remisją metaboliczną w badaniu PET-TK przed ASCT. Co więcej, w dobie nowych leków wykazujących skuteczność w leczeniu cHL nowe opcje leczenia ratunkowego, bez chemioterapii lub oparte na połączeniu chemioterapii i nowych przeciwciał, mające na celu zwiększenie skuteczności leczenia i mobilizacji komórek macierzystych z ograniczeniem toksyczności hematologicznej i mielosupresji, zasługują na szczególną uwagę.

Skuteczność BV w monoterapii w pierwszym leczeniu ratunkowym opisano w dwóch badaniach prowadzonych przez Moskowitza i Chen, w których wykazano wysoki odsetek chorych uzyskujących status PET-negatywny w krótkim czasie leczenia BV, dzięki czemu udało się uniknąć mielotoksyczności chemioterapii [21, 22]. Nie wykazano istotnych różnic w odległych wynikach leczenia chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR, *complete remission*) po BV i konwencjonalnej wysokodawkowanej chemioterapii, co potwierdza fakt, że negatywny wynik badania PET-TK przed ASCT jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym warunkującym sukces leczenia drugiej linii. Ponadto nie wykazano istotnych różnic w skuteczności mobilizacji komórek macierzystych po ASCT i chemioterapii [21, 22]. Wskazano także na korzystne połączenie BV ze schematami chemioterapii opartymi na pochodnych platyny, co powoduje istotną poprawę odsetka CR, bez upośledzenia skuteczności mobilizacji komórek macierzystych lub istotnego nasilenia toksyczności leczenia [23, 24]. Pomimo obiecujących wyników leczenia BV chorych po niepowodzeniu ASCT i BV uważano za grupę wyjątkowo niepomyślnie rokującą, dla których jedyną opcją terapeutyczną pozostawały przeszczepienie allogeniczne komórek macierzystych (allo-SCT, *allogeneic stem cell transplantation*) lub udział w badaniach klinicznych.

Najnowsze dane pokazują, że blokowanie receptora programowanej śmierci-1 (PD-1, *programmed death-1 receptor*) u pacjentów z progresją po innych terapiach skutkuje bardzo wysokimi odsetkami odpowiedzi, z których część ma charakter trwały [25, 26]. Sukces leczenia skierowanego na receptor PD-1 może być częściowo wyjaśniony wyjątkową biologią cHL, w którym złośliwe komórki Reed-Sternberga stanowią mniej niż 5% komórek guza, a dominującą rolę w mikrośrodowisku nowotworu odgrywają limfocyty T, ze zmienną liczbą makrofagów, eozynofili, plazmocytów, limfocytów B, neutrofilii i fibroblastów [27, 28]. Dalsza ocena komórek T obecnych wewnątrz guza wskazuje na wysoką ekspresję PD-1, co sugeruje ich anergizm i wyczerpanie fenotypu, wpływające na niezdolność do usunięcia komórek Reed-Sternberga [29]. Ponadto wykazano, że zwiększona ekspresja PD-1 w limfocytach T nacieku w cHL może być związana ze złym rokowaniem [30], a PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywacji i funkcjonowania limfocytów T [31]. Niedawno zakończone badania dowiodły, że monocyty i makrofagi, aktywując ligandy PD-1, takie jak PD-L1 i PD-L2, mogą przyczyniać się do immunosupresyjnego działania środowiska w różnych nowotworach, a obecność dużej liczby monocytów i makrofagów w środowisku może wpływać na hamowanie funkcji limfocytów T dzięki sygnalizacji PD-1 przez ligandy PD-L1 i PD-L2 [32].

Obecność ligandów PD-1 na komórkach Reed-Sternberga oraz makrofagach obecnych w guzie i jego mikrośrodowisku, a także ekspresja receptorów PD-1 w limfocytach T sugerują znaczącą supresję limfocytów T z powodu oddziaływań PD-1/PD-L1/PD-L2. Uzasadnia to zastosowanie blokowania PD-1 do odwrócenia hamowania komórek T i umożliwienia skuteczniejszej przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w chłoniaku Hodgkina [33]. Niwolumab jest monoklonalnym przeciwciałem anti-PD-1, którego efektywność bada się w różnych podtypach chłoniaka. W badaniu I fazy obejmującym 23 chorych z cHL 87% z nich odpowiedziało na leczenie, a u 17% potwierdzono CR. Odsetek czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w 24. tygodniu wyniósł 84%, OS po 12 miesiącach — 91%, OS po 18 miesiącach — 83% [34]. Tolerancja leczenia była dobra i nie obserwowano zwiększonej toksyczności, mimo że wielu chorych włączonych do analizy było uprzednio leczonych ASCT i BV. Ponadto u niewielkiej liczby pacjentów pozostających w obserwacji po 2 pełnych latach leczenia przy wystąpieniu nawrotu cHL była możliwa ponowna skuteczna terapia niwolumabem. Badania immunohistochemiczne potwierdziły także regulację ekspresji PD-L1 i PD-L2 w komórkach Reed-Sternberga.

Wyniki kolejnego dużego badania II fazy potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w grupie 80 chorych R/R z cHL po ASCT i BV, z medianą linii

leczenia wynoszącą 4 [35]. Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, *overall response rate*) wyniósł 66%, z CR 8,8% i PR 57,5%; ponadto uzyskano trwałę odpowiedzi z 6-miesięcznym PFS wynoszącym 77% oraz OS 99% [35]. Działania niepożądane obserwowane w obu badaniach u chorych na cHL były podobne do opisywanych w badaniach z zastosowaniem niwolumabu u pacjentów z guzami litymi. Najczęściej obserwowanymi, występującymi u ponad 15% chorych, były: zmęczenie, reakcje związane z wlewem przeciwciała oraz wysypka, a działaniami w stopniu 3.–4. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE): neutropenia i wzrost aktywności lipazy w krwi obwodowej [34, 35]. Ponadto w długoterminowej obserwacji potwierdzono, że lek może być podawany przez 2 lata, bez istotnego wzrostu toksyczności. Analiza wyników obu badań I i II fazy potwierdziła bezpieczeństwo leku, z przewidywalnym i łatwym do zarządzania profilem działań niepożądanych o mechanizmie immunologicznym ustępujących po podaniu kortykosteroidów lub opóźnieniu dawki leku [34, 35]. Wyniki badania I i II fazy doprowadziły do przyspieszonej rejestracji leku przez amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w maju 2016 roku u chorych na nawrotową postać chłoniaka Hodgkina, po uprzednim ASCT i leczeniu BV [36]. Trwają badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w kombinacji z chemioterapią ratunkową oraz w połączeniu z BV, zarówno w leczeniu ratunkowym (NCT02572167) [37], jak i w pierwszej linii u pacjentów w podeszłym wieku.

Podsumowanie

Niwolumab jest skuteczną opcją w R/R cHL po niepowodzeniu ASCT i leczenia BV. Pomimo udowodnionej skuteczności w monoterapii kolejne analizy oceniające skojarzenie z chemioterapią i BV dają nadzieję na dalszą poprawę wyników leczenia chorych dotychczas pozostających bez żadnej opcji terapeutycznej.

Piśmiennictwo

1. Van Den Neste E., Casasnovas O., Andre M. i wsp. Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. *Haematologica* 2013; 98: 1185–1195.
2. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. i wsp. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–2071.
3. von Tresckow B., Muller H., Eichenauer D.A. Outcome and risk factors of patients with Hodgkin lymphoma who relapse or progress after autologous stem cell transplant. *Leuk. Lymphoma* 2014; 55: 1922–1924.
4. Moskowitz A.J., Perales M.A., Kewalramani T. i wsp. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2009; 146: 158–163.

5. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2008; 326–333.
6. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. i wsp. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051–1054.
7. Moskowitz A.J., Yahalom J., Kewalramani T. i wsp. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010; 116: 4934–4937.
8. Moskowitz C.H., Yahalom J., Zelenetz A.D. i wsp. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br. J. Haematol.* 2010; 148: 890–897.
9. Mocikova H., Pytlík R., Markova J. i wsp. Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2011; 52: 1668–1674.
10. Smeltzer J.P., Cashen A.F., Zhang Q. i wsp. 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: 1646–1652.
11. Devillier R., Coso D., Castagna L. i wsp. Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. *Haematologica* 2012; 97: 1073–1079.
12. Akhtar S., Al-Sugair A.S., Abouzied M. i wsp. Pre-transplant FDG-PET-based survival model in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: outcome after high-dose chemotherapy and auto-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48: 1530–1536.
13. Gentzler R.D., Evens A.M., Rademaker A.W. i wsp. 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: 793–800.
14. Moskowitz C.H., Matasar M.J., Zelenetz A.D. i wsp. 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: 1665–1670.
15. Josting A., Franklin J., May M. i wsp. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 221–230.
16. Arai S., Fanale M., DeVos S. i wsp. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk. Lymphoma* 2013; 54: 2531–2533.
17. Koreishi A.F., Saenz A.J., Persky D.O. i wsp. The role of cytotoxic and regulatory T cells in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2010; 18: 206–211.
18. Steidl C., Lee T., Shah S.P. i wsp. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 875–885.
19. Casulo C., Arcila M., Bohn O.L., Teruya-Feldstein J., Maragulia J., Moskowitz C.H. Tumor associated macrophages in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk. Res.* 2013; 37: 1178–1183.
20. Chan F.C., Mottok A., Gerrie A.S. i wsp. Prognostic Model to Predict Post-Autologous Stem-Cell Transplantation Outcomes in Classical Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 3722–3733.
21. Moskowitz A.J., Schoder H., Yahalom J. i wsp. 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: 284–292.
22. Chen R., Palmer J.M., Martin P. i wsp. 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: 2136–2140.
23. LaCasce A.S., Bociek R.G., Sawas A. i wsp. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018; 132: 40–48.
24. Hagenbeek A., Mooij H., Zijlstra J. i wsp. Phase 1 dose-escalation study of brentuximab-vedotin combined with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin, as salvage treatment in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: the Transplant BRaVE study. *Haematologica* 2018. DOI:10.3324/haematol.2018.196899.
25. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I. i wsp. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 311–319.
26. Armand P., Shipp M.A., Ribrag V. i wsp. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 3733–3739.
27. Harris N.L. Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Semin. Hematol.* 1999; 36: 220–232.
28. Greaves P., Clear A., Owen A. i wsp. Defining characteristics of classical Hodgkin lymphoma microenvironment T-helper cells. *Blood* 2013; 122: 2856–2863.
29. Yamamoto R., Nishikori M., Kitawaki T. i wsp. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 111: 3220–3224.
30. Muenst S., Hoeller S., Dirnhofer S., Tzankov A. Increased programmed death-1+ tumor-infiltrating lymphocytes in classical Hodgkin lymphoma substantiate reduced overall survival. *Hum. Pathol.* 2009; 40: 1715–1722.
31. Zou W., Wolchok J.D., Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8: 328rv4.
32. Chen B.J., Chapuy B., Ouyang J. i wsp. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 3462–3473.
33. Ansell S.M. Nivolumab in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23: 1623–1626.
34. Ansell S.M., Armand P., Timmermann J.M. i wsp. Nivolumab in patients (Pts) with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (R/R cHL): clinical outcomes from extended follow-up of a phase 1 study (CA209-039). *Blood* 2015; 126: 583.
35. Younes A., Santoro A., Shipp M. i wsp. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1283–1294.
36. Kasamon Y.L., de Claro R.A., Wang Y., Shen Y.L., Farrell A.T., Pazdur R. FDA approval summary: Nivolumab for the treatment of relapsed or progressive classical Hodgkin lymphoma. *Oncologist* 2017; 22: 585–591.
37. Herrera A.F., Moskowitz A.J., Bartlett N.L. i wsp. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018; 131: 1183–1194.