

# Niedoczynność przysadki u chorego na chłoniaka Hodgkina

## Hypopituitarism in a patient with Hodgkin lymphoma

Monika Chełstowska<sup>1</sup>, Ewa Lech-Marańda<sup>1, 2</sup>, Krzysztof Warzocha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Hematologii i Transfuzjologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

### Streszczenie

*W pracy przedstawiono opis chorego na chłoniaka Hodgkina (HL) leczonego w pierwszej linii immunochemioterapią według schematu A+AVD (brentuksymab, dokсорubicyna, winblastyna, dakarbazyna). U chorego w trakcie leczenia cytostaticznego rozwinęła się wieloosiowa niedoczynność przysadki, wymagająca substytucji hormonalnej, która ustąpiła po kilku miesiącach hormonoterapii. W badaniach obrazowych przysadki (CT, MRI) wykazano zmianę o charakterze nacieku przysadki, której nie weryfikowano histopatologicznie ze względu na brak zgody pacjenta. W diagnostyce różnicowej uwzględniano autoimmunologiczne zapalenie przysadki; mniej prawdopodobny wydawał się naciek chłoniaka ze względu na całokształt obrazu klinicznego. Kontynuowano leczenie pierwszej linii do łącznie 6 cykli chemioterapii A+AVD. Uzyskano całkowitą remisję metaboliczną w ocenie PET-CT. W dyskusji przedstawiono potencjalne mechanizmy przejściowej niedoczynności przysadki u chorego leczonego immunochemioterapią z powodu HL.*

**Słowa kluczowe:** chłoniak Hodgkina, niedoczynność przysadki, immunoterapia

**Hematologia 2016; 7, 2: 161–166**

### Abstract

*This paper describes a patient with Hodgkin lymphoma (HL) treated with first-line immunochemotherapy A + AVD (brentuximab, doxorubicine, vinblastine, dacarbazine). During cytostatic treatment, the patient developed multi-axis hypopituitarism requiring hormone substitution, which subsided after several months of hormone therapy. Pituitary imaging studies (CT, MRI) showed an infiltration lesion of the pituitary, which was not histologically verified because consent was withheld. In a differential diagnosis, autoimmune inflammation of the pituitary was taken into account, however lymphoma infiltration seemed less likely, because of the overall clinical presentation. First-line treatment was continued for 6 cycles of A + AVD chemotherapy and complete metabolic remission was achieved as measured by PET-CT. The potential mechanisms of transient hypopituitarism are then discussed in this patient treated with immunochemotherapy for HL.*

**Key words:** Hodgkin lymphoma, hypopituitarism, immunotherapy

**Hematologia 2016; 7, 2: 161–166**

## Wprowadzenie

Niedoczynność przysadki jest chorobą związaną z niedostatecznym wydzielaniem jednego lub wielu hormonów produkowanych przez przysadkę albo magazynowanych w przysadce. Przyczyną niedoczynności przysadki są urazy i zabiegi powodujące uszkodzenie przysadki (radioterapia), zaburzenia naczyniopochodne (udar przysadki, poporodowa martwica przysadki — zespół Sheehana), zmiany zapalne i naciekowe (autoimmunologiczne zapalenie przysadki, choroby ziarniniakowe, sarkoidoza, kiła, gruźlica, histiocytoza, ziarniniakowatość Wegenera), zaburzenia wrodzone i rozwojowe (aplazja i hipoplazja przysadki). Jedną z przyczyn niedoczynności przysadki są również nowotwory przysadki — zarówno pierwotne (czaszkogardlak), jak i wtórne.

Najczęstszymi zmianami rozrostowymi w przysadce są gruczolaki. Wśród nowotworów złośliwych w przysadce obserwuje się zarówno chłoniaki, jak i przerzuty guzów litych [1].

Wieloosiowa niedoczynność przysadki jest rzadką prezentacją chłoniaka. Opisano przypadki nacieków chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w przysadce [2–4]. Znane są także przypadki pierwotnej i jedynej lokalizacji chłoniaków B-komórkowych (zwykle o wysokim stopniu złośliwości) w przysadce [5, 6]. Chłoniaki T-komórkowe mogą się również lokalizować w przysadce, choć w tym przypadku trudności diagnostyczne dotyczą różnicowania nacieku nowotworowego od odczynowych limfocytów T związanych z immunizacyjnym zapaleniem przysadki [7].

Chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) jest nowotworem układu chłonnego wywodzącym się z limfocytów B. W utkaniu histologicznym tego nowotworu stwierdza się duże komórki Reed-Sternberga o charakterystycznym wielopłatowym jądrze, komórki Hodgkina oraz liczne komórki odczynowe (limfocyty, monocyty, histocyty, makrofagi), które przeważają liczebnie w nacieku nowotworowym. Nacieki nowotworowe tworzy rodzaj ziarniny, od czego pochodzi dawna nazwa tego nowotworu — ziarnica złośliwa [8]. Chłoniak Hodgkina rzadko zajmuje narządy pozalimfatyczne; są to zwykle wątroba, płuca oraz układ kostny. W piśmiennictwie nie było dotychczas doniesień na temat udokumentowanych nacieków HL w przysadce.

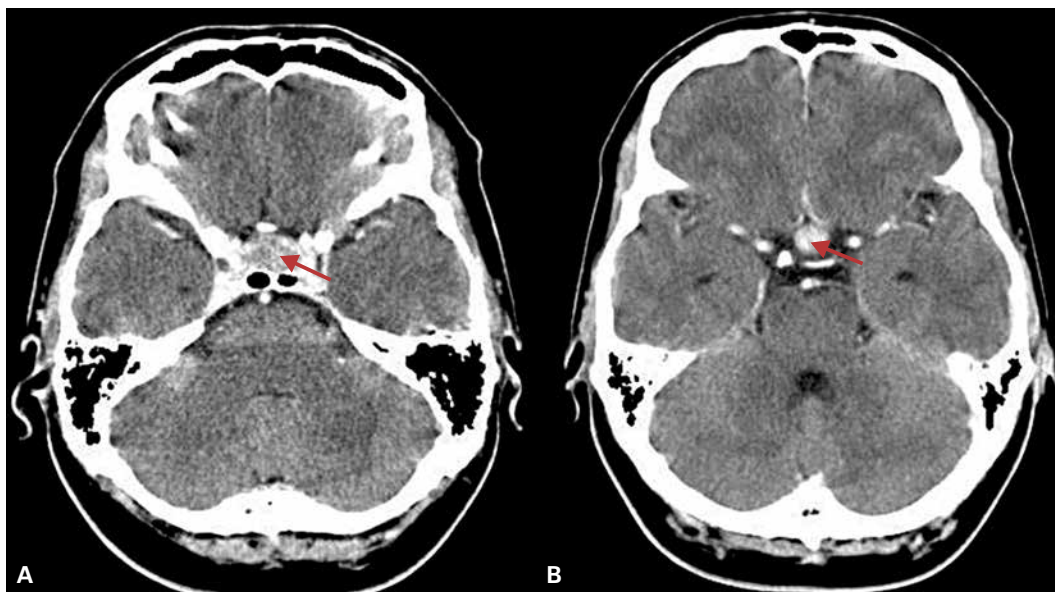
## Opis przypadku

W czerwcu 2014 roku u 36-letniego chorego, na podstawie badania histopatologicznego

prawego szyjnego węzła chłonnego, rozpoznano klasyczną postać HL podtyp NS, immunofenotyp komórek Reed-Sternberga i Hodgkina: CD30(+), CD15(+), Fascyna(+), PAX5 drm+, MUM1+, ALK1-. Makrofagi stanowiły poniżej 5% (*score* 1). Przy przyjęciu do Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii chory był w dość dobrym stanie ogólnym; zgłaszał występujące od kwietnia 2014 roku stany gorączkowe do 38°C, obecność nocnych potów i świądu skóry, obrzęk prawej kończyny górnej z drętwieniem palców prawej ręki, negował chudnięcie. W badaniu przedmiotowym stwierdzono nacieki tkanki podskórnej z obrzękiem wielkości 7 cm w prawej okolicy podobojczykowej, powiększone węzły chłonne szyjno-nadobojczykowe prawe do 3 cm, powiększone węzły pachowe prawe do 3 cm, bez hepatosplenomegalii. W badaniach laboratoryjnych obserwowano podwyższoną leukocytozę — 24,99 G/l, z neutrocytozą — 20,51 G/l, bez limfopenii — 2,57 G/l i bez niedokrwistości — stężenie hemoglobiny (Hb) 13,4 g/dl oraz niewielką nadpłytkowość — 474 G/l. W badaniach biochemicznych oznaczono przyspieszony odczyn Biernackiego (OB) — 70/min, wysokie stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) — 92,4 mg/l, nieco podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) — 505 j/l i podwyższone stężenie beta<sub>2</sub>-mikroglobuliny — 2,56 mg/l; nie stwierdzano cech uszkodzenia wątroby, poza nieznacznie podwyższonym stężeniem bilirubiny — 1,19 mg/dl. W badaniach cytologicznym i histopatologicznym szpiku nie wykazano nacieków HL.

W wykonanej tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) stwierdzono powiększone węzły szyjne (do 16 mm prawe, do 14 mm lewe), powiększone węzły chłonne śródpiersiowe (37 × 23 mm), węzłowe prawe (23 mm), podostrogowe (40 × 26 mm), przytchawicze dolne (18 mm) i przedsercowe (16 mm), a ponadto zaobserwowano zwiększoną gęstość tkanki tłuszczowej ściany klatki piersiowej i jamy brzusznej. Nie stwierdzano limfadenopatii poniżej przepony; wątroba i śledziona były niepowiększone. Badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) wykazało patologiczną aktywność węzłów szyjnych obustronnie, węzłów w klatce piersiowej, obecność patologicznego ogniska w lewej kości udowej, nie wykazano w nim natomiast patologicznie zwiększonej aktywności ani w tkance podskórnej, ani w gruczolach wydzielania wewnętrznego.

Zaawansowanie chłoniaka w skali *Ann Arbor* oceniono jako IV B, IPS-3 (płeć, stopień zaawan-



**Rycina 1A, B.** Tomografia komputerowa głowy wykonana 9 września 2014 roku z uwidocznioną patologiczną masą w siodle tureckim (przysadkę zaznaczono strzałką)

**Figure 1A, B.** Computed tomography of the head from September 9, 2014 of the visualized pathological mass in the Turkish saddle (the arrow denotes the pituitary)

sowania klinicznego i podwyższona leukocytoza). W wyjściowym badaniu PET nie opisywano zmian o charakterze naciekowym ani obszarów podwyższonego metabolizmu  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukozy (FDG) w rzucie przysadki mózgowej.

Początkowo chorego poddano przedleczeniu steroidami; po włączeniu steroidoterapii uzyskano ustąpienie objawów ogólnych; 22 lipca 2014 roku pacjent rozpoczął chemioterapię w ramach badania klinicznego C5003. Było to leczenie według protokołu A+AVD (brentuksymab, doksorubicyna, winbastyna, dakarbazyna). Leczenie cytostatyczne było powikłane neutropenią wymagającą stosowania filgrastimu oraz nawracającym zapaleniem zatok.

Po podaniu I części 2. cyklu chemioterapii, u chorego 5 października 2014 roku wystąpił silny ból głowy i nagle pogorszenie widzenia w lewym oku. Ponadto zgłaszał osłabienie, pogorszenie apetytu z chudnięciem 3 kg w ciągu 2 tygodni, osłabienie libido. W badaniu przedmiotowym ruchomość gałek ocznych była prawidłowa, z zachowaną reakcją źrenic na światło; nie stwierdzano powiększenia obwodowych węzłów chłonnych ani palpacyjnej hepatosplenomegalii. Stan chorego został oceniony przez lekarza okulistę i wykluczono patologię wewnątrzgałkową. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono agranulocytozę (liczba granulocytów obojętnochłonnych 0,1 G/l), cechy ła-

godnego uszkodzenia wątroby typu mięszonego — aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*) 62 j./l, aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*) 81 j./l, białkomoczn 40,9 mg/dl, bez innych odchyśleń od stanu prawidłowego. W CT głowy i zatok nie stwierdzono patologii w zakresie zatok, ale wykazano obecność patologicznej masy o wymiarach 17 × 13 mm zlokalizowanej w okolicy przysadki (nadsiodłowo), silnie wzmacniającej się po podaniu środka kontrastowego, która w ocenie radiologicznej nie miała charakteru guza, lecz uogólnionego powiększenia przysadki (ryc. 1). W celu weryfikacji charakteru zmiany w przysadce, wykonano badanie rezonansu magnetycznego celowanego na przysadkę mózgową — opisano nadsiodłowo i śródsiodłowo zlokalizowaną masę guzową o wymiarach 19 × 16 × 12 mm, wzmacniającą się jednorodnie po podaniu kontrastu. U chorego oznaczono stężenia hormonów wydzielanych przez przysadkę i narządy efektorowe, stwierdzając niskie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) — 0,068  $\mu\text{m}/\text{l}$ , prolaktyny (PRL) — 50,81 mJ./l, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) — 1,4 pg/ml, kortyzolu — 15,67 nmol/l i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS, *dehydroepiandrosterone sulfate*) — 21,65  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , prawidłowe stężenie trijodotyroniny

(FT3, *free triiodothyronine*) — 5,05 pmol/l) oraz nieco obniżone stężenie tyroksyny (FT4, *free thyroxine*) — 10,78 pmol/l. Chorego ocenił lekarz endokrynolog, rozpoznając wieloosiową niedoczynność przysadki, prawdopodobnie na tle nacieku nowotworowego lub autoimmunizacyjnego zapalenia przysadki. Włączono suplementację hormonalną: hydrokortyzon w dawce dobowej 50 mg, L-tyroksynę w dawce dobowej 50 µg, testosteron w iniekcjach domięśniowych w dawce 100 µg co 10 dni. Mimo wątpliwości dotyczących przyczyny niedoczynności przysadki chorego nie zakwalifikowano do biopsji przysadki z powodu braku jego zgody na wykonanie procedury inwazyjnej.

Kontynuowano leczenie według protokołu A+AVD (podanie II części 2. cyklu chemioterapii opóźnione o 2 tygodnie ze względu na nowo wykrytą niedoczynność przysadki). Po 2 cyklach A+AVD wykonano kontrolne badanie PET–CT, w którym stwierdzono regresję metaboliczną i morfologiczną zmian węzłowych, a odpowiedź oceniono jako 2 w skali Deauville'a (w badaniu nie uwidoczniiono patologicznych morfologicznie lub metabolicznie zmian w przysadce mózgowej).

Po miesiącu leczenia hormonalnego uzyskano ustąpienie zaburzeń widzenia w lewym oku, utrzymywały się jeszcze nawracające bóle głowy i zaburzenia libido, nie występowały natomiast inne objawy niedoczynności przysadki. W kontrolnym badaniu CT głowy z 6 listopada 2014 roku wykazano stabilną zmianę litą zlokalizowaną nadsiodłowo, o wymiarach 17 × 13 mm, bez innych patologii w zakresie ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Od piątym cyklu dawkę brentuksymabu zmniejszono do 0,9 mg/kg mc. ze względu na objawy polineuropatii czuciowej i autonomicznej (objawy podnieżności przewodu pokarmowego w trakcie 4. cyklu chemioterapii).

Chory otrzymał łącznie 6 cykli chemioterapii według protokołu A+AVD; leczenie zakończył 26 stycznia 2015 roku. W ocenie hematologicznej z lutego 2015 roku stwierdzono całkowitą remisję (CR) chłoniaka w badaniu CT. W badaniu PET–CT z 3 marca 2015 roku, w lokalizacji przysadki mózgowej, opisano nieco podwyższony wychwyty znacznika (SUV maks. 2,4), a odpowiedź oceniono jako całkowitą remisję metaboliczną (CRm). Chory pozostawał pod opieką endokrynologów, którzy stwierdzili normalizację stężenia hormonów przysadkowych; zaprzestano suplementacji hormonalnej. W kolejnych ocenach hematologicznych, przeprowadzonych w maju, sierpniu i grudniu 2015 roku oraz w marcu, czerwcu i wrześniu 2016 roku,

utrzymuje się CR chłoniaka; nie obserwowano nawrotu zaburzeń hormonalnych. W kontrolnych badaniach hormonalnych wykonanych we wrześniu 2016 roku stwierdzono prawidłową funkcję przysadki i gruczołów docelowych (TSH 2,370 mj./l; FT3 4,93 pmol/l; FT4 17,1 pmol/l; PRL 123,1 j./l; ACTH 28,8 pg/ml; kortyzol 283,5 nmol/l; DHEAS 177,4 µg/dl; hormon folikulotropowy [FSH, *follicle-stimulating hormone*] 3,5 j./l; estradiol 135,4 pmol/l; testosteron 19,33 nmol/l).

## Dyskusja

Zmiany przerzutowe w przysadce są rzadką prezentacją rozsianej choroby nowotworowej. Wśród zmian przerzutowych w przysadce obserwuje się przerzuty raka piersi, płuc, przewodu pokarmowego, nerek, prostaty, skóry, tarczycy, rzadziej guzów litych wywodzących się z innych lokalizacji. Chłoniaki zlokalizowane w przysadce mogą być zarówno jedyną lokalizacją chłoniaka, jak i wchodzić elementem rozsianego procesu limfoproliferacyjnego [9]. Zajęcie tylnego płata przysadki przebiega klinicznie w postaci moczwłki prostej, natomiast zajęcie przedniego płata przysadki objawia się niedoczynnością hormonalną w zakresie hormonów tarczycy, hormonów kory nadnerczy, hormonów płciowych oraz hormonu wzrostu.

W serii 201 przypadków nacieków nowotworowych w przysadce opisanych przez McCormicka i wsp. [10] u 84,6% chorych nacieki nowotworowe obejmowały tylny płatek przysadki, natomiast zajęcie przedniego płata przysadki dotyczyło tylko 15,4% chorych. W opisanej serii przypadków nowotwory hematologiczne stanowiły zaledwie 5%, w tym było 5 przypadków białaczki, 3 przypadki szpiczaka plazmocytozy i 2 przypadki chłoniaka. Zważywszy na zwiększającą się liczbę chorych z zajęciem OUN w przebiegu chłoniaków, co wiąże się z rosnącą liczbą chorych z nabytymi zaburzeniami odporności w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub podeszłego wieku, można się spodziewać coraz większej liczby chorych z zajęciem przysadki w przebiegu chłoniaka [11].

U opisywanego pacjenta nie wykonano biopsji przysadki, w związku z czym, poza naciekiem nowotworowym w przysadce, jako przyczynę wieloosiowej niedoczynności przysadki można jeszcze brać pod uwagę autoimmunizacyjne zapalenie przysadki. Uwzględniając fakt, że patologia przysadki pojawiła się w trakcie leczenia cytosta-

tycznego, które spowodowało kliniczną poprawę hematologiczną (ustąpienie objawów ogólnych, regresja nacieku ściany klatki piersiowej), wydaje się, że naciek chłoniaka w przysadce jest mało prawdopodobny. Dodatkowym argumentem przemawiającym przeciw nowotworowej etiologii zmian w przysadce jest brak zmian w rzucie przysadki w wyjściowym badaniu PET–CT. Z jednej strony w przypadku nacieku chłoniaka w przysadce można byłoby się spodziewać uwidocznienia patologicznego metabolizmu w przysadce w badaniu PET, gdyż HL należy do nowotworów FDG-awidnych [12, 13]. Z drugiej strony w literaturze opisującej zastosowanie diagnostyki obrazowej w ocenie niedoczynności przysadki zmiany zapalne w przysadce są opisywane jako zmiany o charakterze patologicznej masy w siodle tureckim [14, 15].

Zapalenie przysadki jako przyczyna niedoczynności przysadki jest opisywane w przypadku stosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorób nowotworowych. Dwa przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw receptorowi CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*), ipilimumab i tremelimumab, wiążą się ze szczególnie dużym ryzykiem rozwoju zapalenia przysadki. Ipilimumab stosuje się w leczeniu chorych na rozsianego czerniaka, a także był badany u chorych na raka prostaty i płuc. Częstość występowania endokrynopatii w populacji chorych leczonych ipilimumabem z powodu czerniaka oceniono na 5,8% [16]. Tremelimumab wykazuje aktywność wobec komórek czerniaka i międzybłoniaka. Częstość występowania endokrynopatii, w tym zapalenia przysadki, oceniono w przypadku tego leku na 7,4% [17, 18]. Innym przeciwciałem monoklonalnym, które wywołuje powikłanie w postaci zapalenia przysadki z jej niedoczynnością, jest niwolumab — przeciwciało wiążące się z receptorem PD-1 (*programmed-death receptor 1*). Lek ten stosuje się w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, czerniaka czy raka nerki. Są również obiecujące wyniki leczenia niwolumabem chorych na oporne postaci HL. W serii 23 pacjentów z oporną i nawrotową postacią HL, opisanych przez Ansella i wsp. [19], u 4 chorych uzyskano CR, u 16 chorych — częściową remisję, a u 3 chorych stabilizację choroby. Opisano pojedyncze przypadki zapalenia przysadki u chorych leczonych niwolumabem [20].

Brentuksymab, który stosowano w leczeniu opisanego pacjenta, jest przeciwciałem chimerycznym o aktywności skierowanej przeciw antygenowi CD30 i stosuje się go w leczeniu chorych na HL

i chłoniaki T-komórkowe z ekspresją antygeny CD30. Brakuje danych w literaturze na temat występowania endokrynopatii w przebiegu stosowania tego leku. Ponieważ jednak antygen CD30 występuje na prawidłowych aktywowanych limfocytach T [21], to blokowanie go może powodować dysregulację układu odpornościowego i hipotetycznie może się przyczynić do rozwoju choroby autoimmunizacyjnej. Zagadnienie to wymaga dalszych obserwacji klinicznych i badań.

## Piśmiennictwo

1. Tamer G., Kartal I., Aral F. Pituitary infiltration by non-Hodgkin's lymphoma: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2009; 24: 9293.
2. Lee S.M.S., Abel C.W., Gabriel C.L.Y. i wsp. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as anterior hypopituitarism. *Endocrine Abstracts* 2013; 32: P252.
3. Kenchaiah M., Hyer S.L. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a 65-year-old woman presenting with hypopituitarism and recovering after chemotherapy: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2011; 5: 498.
4. Sawada Y., Ishii S., Koga Y. i wsp. Reversible hypopituitarism associated with intravascular large B-cell lymphoma: case report of successful immunochemotherapy. *Tohoku J. Exp. Med.* 2016; 238: 197–203.
5. Kaufmann T.J., Beatriz M., Lopes S. i wsp. Primary sellar lymphoma: radiologic and pathologic findings in two patients. *Am. J. Neuroradiol.* 2002; 23: 364–367.
6. Landman R.E., Wardlaw S.L., McConnell R.J. i wsp. Pituitary lymphoma presenting as fever of unknown origin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1470–1476.
7. Huang Y., Lin S., Dunn P. i wsp. Primary pituitary lymphoma presenting as hypophysitis. *Endocr. J.* 2005; 2: 543–549.
8. Wróbel T. Chłoniak Hodgkina. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Via Medica, Gdańsk 2013: 981–990.
9. Bolanowski M., Kuliszkiwicz-Janus M., Sokolska V. Rozlany chłoniak złośliwy typu B przebiegający z naciekiem skrzyżowania wzrokowego, zaburzeniami widzenia, niedoczynnością przysadki, hiperprolaktynemią i moczówką prostą. Opis przypadku i przegląd literatury. *Endokrynol. Pol.* 2006; 6: 642–647.
10. McCormick P.C., Post K.D., Kandji A.D. i wsp. Metastatic carcinoma to the pituitary gland. *Br. J. Neurosurg.* 1989; 3: 71–79.
11. Akkas B.E., Vural G.U. The incidence of secondary central nervous system involvement in patients with non-Hodgkin's lymphoma as detected by 18F-FDG PET/CT. *Nucl. Med. Commun.* 2013; 34: 50–56.
12. Fiedberg J.W., Chengazi V. PET scans in the staging of lymphoma: current status. *The Oncologist* 2003; 8: 438–447.
13. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. i wsp. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 3059–3068.
14. Thodou E., Asa S.L., Kontogeorgos G. i wsp. Lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 2302–2311.

15. Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S. Zapalenie przysadki mózgowej. *Przegl. Lek.* 2007; 64: 515–520.
16. O'Day S.J., Maio M., Chiarion-Sileni V. i wsp. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1712–1717.
17. Blansfield J.A., Beck K.E., Tran K. i wsp. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockage can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J. Immunother.* 2005; 28: 593–598.
18. Ribas A., Kefford R., Marshall M.A. i wsp. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 616–622.
19. 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.
20. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. i wsp. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 2443–2454.
21. Tarkowski M. Expression and a role of CD30 in regulation of T-cell activity. *Curr. Opin. Hematol.* 2003; 10: 267–271.