

Ewa Paszkiewicz-Kozik, Jan Walewski

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Chłoniak Hodgkina — bliżej leczenia bez niepowodzeń

Hodgkin lymphoma — closer to failure-free therapy

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:Paszkiewicz-Kozik E, Walewski J. Hodgkin lymphoma — closer to failure-free treatment. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 199–210.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: +48 (22) 546 32 48
e-mail: walewski@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Głównym problemem badawczym w odniesieniu do chłoniaka Hodgkina (HL) jest takie udoskonalenie programu leczenia, aby zmniejszyć występowanie powikłań późnych, nie redukując skuteczności terapii. Ocena odległych wyników leczenia chorych na HL w niskich stadiach zaawansowania wskazuje, że ryzyko nawrotu wynosi 10–20% i występuje głównie w pierwszych 3 latach po zakończeniu leczenia, natomiast ryzyko zachorowania na drugi nowotwór lub choroby układu sercowo-naczyniowego stale rośnie i znacznie przekracza ryzyko w populacji kontrolnej. Zwiększone ryzyko późnych powikłań jest przypisywane onkogenemu działaniu skojarzenia cytostatyków i napromieniania śródpiersia, jednak dotychczas przeprowadzone randomizowane badania nie przyniosły wystarczająco przekonujących wyników, aby zmienić kanon terapii skojarzonej. W niniejszej pracy w skrócie przedstawiono wyniki leczenia według aktualnych zaleceń oraz nowe dane wynikające z ostatnio opublikowanych lub prezentowanych badań dotyczących strategii leczenia adaptowanych do wczesnej oceny odpowiedzi z zastosowaniem metod tomografii komputerowej/tomografii emisyjnej pozytonowej, badań dotyczących leczenia choroby nawrotowej i nowych leków. Obecnie, uzasadnione nadzieje na dalszy postęp w leczeniu systemowym HL wiąże się, jak i w przypadku wielu innych nowotworów, z rozwojem immunoterapii — zastosowaniem przeciwciała anty-CD30 sprzężonego z toksyną komórkową oraz przeciwciał blokujących fizjologiczne mechanizmy ograniczające reaktywność limfocytów cytotoksycznych — anty-PD1.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, rekomendacje ESMO, leczenie skojarzone, leczenie adaptowane do ryzyka, PET, brentuximab vedotin, nivolumab, panobinostat, CD30, PD1, HDACi

ABSTRACT

A major challenge in the clinical research on Hodgkin lymphoma (HL) is an optimization of the current treatment algorithms in a way that would reduce late toxicity without compromising efficacy. Population based studies evaluating late effects of treatment of HL of limited stage indicate a risk of relapse at 10% to 20%, mostly occurring within the first 3 years post-therapy, and on the other hand, a risk of second malignancy or cardiovascular disease increasing constantly and markedly exceeding the corresponding risk in healthy people. Elevated risk of late complications is attributed to the oncogenic potential of combined modality treatment including both cytotoxic agents and mediastinal irradiation but randomized trials successfully addressing radiation-free and/or alkylator-free regimens that could change a paradigm of combined chemo- and radiotherapy have not been performed. In this review, we present in brief guideline-based treatment outcomes, new data from the recent studies related to the risk-adapted therapy guided by the early response assessment with interim positron emission tomography/computed tomography, studies on recurrent disease as well as novel agents. It is hoped that recent advances in the field of immunotherapy including toxin conjugated anti-CD30 antibody and checkpoint inhibitor anti-PD1 antibody will drive a progress in the systemic treatment of HL as it already happened in some solid tumors.

Key words: Hodgkin lymphoma, ESMO recommendations, combined modality treatment, risk adapted therapy, PET, brentuximab vedotin, nivolumab, panobinostat, CD30, PD1, HDACi

Wprowadzenie

Większość chorych na chłoniaka Hodgkina w postaci klasycznej (HL, *Hodgkin lymphoma*) zostaje trwale wyleczona po zastosowaniu współczesnej terapii zróżnicowanej według stopnia zaawansowania i ryzyka. U 10–30% chorych, zależnie od obecności czynników ryzyka i rodzaju chemioterapii indukcyjnej, dochodzi do nawrotu choroby, a zastosowanie leczenia drugiej linii i autotransplantacji komórek krwiotwórczych prowadzi do długotrwałych remisji — wyleczenia — u około połowy z nich. Zatem u około 20% pacjentów leczenie kończy się niepowodzeniem. Mediana przeżycia osób, u których nastąpił nawrót/progresja choroby po autotransplantacji nie przekracza 2–3 lat. Ta grupa chorych jest zatem obciążona skrajnie wysokim ryzykiem i stanowi cel poszukiwań nowych podejść terapeutycznych. Nie są, niestety, znane czynniki rokownicze, które pozwoliłyby przewidzieć z zadowalającym prawdopodobieństwem niepowodzenie terapii, mimo że wiele czynników klinicznych i biologicznych ma ustalone znaczenie niepomysłne, jak na przykład zawartość makrofagów w tkance nowotworowej, ekspresja BCL2 czy brak zadowalającej odpowiedzi po 2–3 cyklach leczenia początkowego schematem ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna).

Według aktualnych danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2012 roku zarejestrowano w Polsce 728 nowych zachorowań na HL [1]. Po zastosowaniu standardowego leczenia indukcyjnego (ABVD + radioterapia) ponad 500 spośród tych chorych będzie wyleczonych, a u ponad 200 osób nastąpi progresja lub nawrót choroby, w większości przypadków w ciągu pierwszych 3 lat od początku leczenia. Spośród tych około 200 chorych ponad 150 osób uzyska drugą remisję całkowitą lub częściową po leczeniu reindukcyjnym i w większości otrzyma chemioterapię konsolidującą w wysokich dawkach, a następnie autotransplantację komórek krwiotwórczych

(auto-HCT, *hematopoietic cell transplantation*). Około połowa z nich, czyli ponad 70 chorych, będzie wyleczona, a u pozostałych ponad 70 osób wystąpią kolejne nawroty. Chorzy ci wraz z około 60 chorymi, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie reindukcyjne, tworzą grupę około 150 chorych niewyleczonych.

W niniejszej pracy omówiono wyniki leczenia uzyskiwane metodami standardowymi według aktualnych zaleceń oraz nowe dane wynikające z kontrolowanych badań klinicznych, które zapowiadają zmiany w praktyce klinicznej w bliskiej przyszłości, a także nowe możliwości przeciwdziałania niepowodzeniom leczenia.

Metody i wyniki leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina według aktualnych zaleceń

Zasady leczenia chorych na HL są ustalone całościowo w wielu międzynarodowych zaleceniach, które są zasadniczo zgodne i aktualizowane systematycznie na podstawie publikowanych nowych danych. Najnowsze zalecenia *European Society of Medical Oncology* (ESMO) opublikowano w 2014 roku [2].

Rodzaj leczenia indukcyjnego chorych na HL zależy od stadium choroby (ograniczone, pośrednie i zaawansowane), określanego na podstawie stopnia klinicznego zaawansowania i klinicznych czynników ryzyka, do których zalicza się obecność masywnej zmiany w śródpiersiu o szerokości ponad 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej na poziomie Th5–Th6, wiek powyżej 50 lat, umiejscowienia pozawęzłowe choroby, zajęcie więcej niż 3 (lub 4) okolice węzłowe i przyspieszone OB (tab. 1).

Leczenie indukcyjne HL obejmuje skojarzone zastosowanie chemioterapii i radioterapii pól ograniczonych.

Leczenie indukcyjne obejmuje 2 lub 3 cykle chemioterapii ABVD (tab. 2), a następnie napromienianie (RT, *radiotherapy*) okolic wyjściowo zajętych (IFRT,

Tabela 1. Kategorie wyjściowego ryzyka u chorych na chłoniaka Hodgkina według EORTC/LYSA oraz GHSG [2]

Grupa ryzyka	EORTC/LYSA	GHSG
Stadium ograniczone	CS I–II, bez czynników ryzyka (umiejscowienia nadprzeponowe)	CS I–II, bez czynników ryzyka
Stadium pośrednie	CS I–II i ≥ 1 czynnik ryzyka (umiejscowienia nadprzeponowe)	CS I, CS IIA i ≥ 1 czynnik ryzyka CS IIB z czynnikami C/D, ale nie A/B
Stadium zaawansowane	CS III–IV	CS IIB z czynnikami A/B, CS III, IV
Czynniki ryzyka	(A) — zmiana masywna w śródpiersiu (B) — wiek ≥ 50 lat (C) — przyspieszone OB (D) — ≥ 4 okolice węzłowe	(A) — zmiana masywna w śródpiersiu (B) — umiejscowienie pozawęzłowe (C) — przyspieszone OB (D) — ≥ 3 okolice węzłowe

EORTC — *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; LYSA — *Lymphoma Study Association*, GHSG — *German Hodgkin Study Group*; CS (*clinical stage*) — stadium zaawansowania klinicznego; zmiana masywna w śródpiersiu — większa niż 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej, B — objawy systemowe: pocenie nocne, utrata masy ciała $> 10\%/6$ miesięcy; przyspieszone OB — > 50 mm/godz., jeżeli nieobecne B, > 30 mm/godz., jeżeli obecne B

Tabela 2. Programy leczenia indukcyjnego chłoniaka Hodgkina: ABVD i BEACOPPesc

ABVD	BEACOPPesc
Adriamycyna — 25 mg/m ² i.v. dzień 1. i 15.	Bleomycyna — 10 mg/m ² i.v. dzień 8.
Bleomycyna — 10 mg/m ² i.v. dzień 1. i 15.	Etopozyd — 200 mg/m ² i.v. dzień 1.–3.
Winblastyna — 6 mg/m ² i.v. dzień 1. i 15.	Adriamycyna — 35 mg/m ² i.v. dzień 1.
Dakarbazyne — 375 mg/m ² i.v. dzień 1. i 15. — co 28 dni	Cyklofosamid — 1250 mg/m ² i.v. dzień 1.
	Winkrystyna — 1,4 mg/m ² i.v. dzień 8.
	Prokarbazyne — 100 mg/m ² p.o. dzień 1.–7.
	Prednizon — 40 mg/m ² p.o. dzień 1.–14.
	G-CSF s.c. od dnia 8. — co 22 dni

G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) — czynnik pobudzający wzrost kolonii granulocytów

involved field radiotherapy) dawką 20 Gy w stadiach ograniczonych choroby lub 4 cykle ABVD oraz IFRT dawką 30 Gy w stadiach pośrednich. W stadium zaawansowanym chorzy otrzymują 6–8 cykli ABVD, a następnie IFRT ewentualnych zmian rezydualnych (o wymiarze > 1,5 cm). Taki algorytm leczenia skojarzonego pozwala na uzyskanie trwałych wyleczeń u około 75% pacjentów, niezależnie od wyjściowego stopnia zaawansowania choroby [3]. Ważne jest zachowanie rytmu 2-tygodniowego ABVD, niezależnie od liczby leukocytów; wykazano, że stosowanie ABVD w pełnych dawkach niezależnie od liczby neutrofilów w dniu podania chemioterapii i bez profilaktycznego stosowania czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) wiązało się z realizacją chemioterapii zgodnie z planem w 95% przypadków w zasadzie bez powikłań infekcyjnych. Gorączka w neutropenii wystąpiła tylko w 0,57% przypadków, chociaż neutropenia III/IV stopnia występowała u blisko 80% chorych [4, 5].

Zalecenia ESMO uwzględniają alternatywne stosowanie programu wielolekowego BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyne, prednizon) (tab. 2) w wersji eskalowanej (esc) u chorych w wieku ≤ 60 lat — w stadium pośrednim: BEACOPPesc × 2 + ABVD × 2 + IFRT 30 Gy, a w stadium zaawansowanym: BEACOPP × 6 + IFRT zmian rezydualnych PET-pozytywnych o wymiarze > 2,5 cm. Opcja ta wynika z wieloletnich doświadczeń grupy niemieckiej (GHSG, *German Hodgkin Lymphoma Study Group*) wskazujących na lepszą kontrolę choroby (czas wolny od progresji — PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z ABVD [2]. Jednak podejście to nie jest powszechnie przyjęte ze względu na brak przekonujących dowodów na przewagę BEACOPPesc w zakresie przeżycia całkowitego oraz znacznie większą toksyczność w porównaniu z ABVD, wyrażającą się powikłaniami neutropenii, częstą bezpłodnością i zwiększonym ryzykiem zespołów mielodysplastycznych lub ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML). Aktualnie, grupa GHSG prowadzi badania nad radykalnie zmie-

nioną wersją BEACOPP w kierunku poprawy wskaźnika terapeutycznego.

Radioterapia w ramach leczenia skojarzonego stadium ograniczonego HL ewoluuje w kierunku redukcji objętości napromienianej i wielkości dawki. Dzięki postępom technik obrazowania [tomografia komputerowa (KT) ze wzmocnieniem kontrastowym, tomografia emisyjna pozytonowa — PET, *positron emission tomography*], planowania wielowymiarowego i modulacji intensywności dawki, jest możliwe znaczne zredukowanie ekspozycji tkanek zdrowych. Do niedawna napromienianie w leczeniu skojarzonym HL obejmowało okolice zajęte (IFRT), czyli ognisko choroby z marginesem (*involved field*). Ostatnio, w zaleceniach Międzynarodowej Grupy Radioterapii Onkologicznej Chłoniaków (ILROG, *International Lymphoma Radiation Oncology Group*) przewidziano napromienianie zajętych „miejsc” (*involved site*, ISRT) lub nawet zajętych węzłów chłonnych (*involved node*, INRT) w przypadkach, w których jest możliwe zastosowanie optymalnego obrazowania do planowania radioterapii. Techniki te jednak nie zostały jeszcze zweryfikowane w badaniach prospektywnych [6–8].

Aktualne zalecenia ESMO dotyczące leczenia indukcyjnego chorych na HL przedstawiono w tabeli 3.

W minionych kilku dekadach podejmowano już liczne próby opracowania innego programu chemioterapii, który byłby bardziej skuteczny niż ABVD, a mniej toksyczny niż BEACOPP, jednak bez powodzenia.

Program hybrydowy MOPP (cyklofosamid, wincrystyna, prokarbazyne, prednizon)/ABVD w badaniu randomizowanym u chorych w zaawansowanym stadium HL, wykazał podobną skuteczność, ale większą toksyczność wczesną i późną (ryzyko MDS/AML) w porównaniu z ABVD [9].

Także oryginalne programy chemioterapii wielolekowej naprzemiennej, opracowane na podstawie farmakologicznych założeń działania leków: ChIVPP (chlorambucil, winblastyna, prokarbazyne, prednizon), PABIOE (prednizon, adriamycyna, bleomycyna,

Tabela 3. Leczenie indukcyjne chorych na chłoniaka Hodgkina — zalecenia *European Society of Medical Oncology (ESMO) 2014*

Stadium ograniczone	2–3 × ABVD + IFRT 20 Gy lub ISRT
Stadium pośrednie, wiek chorych > 60 lat	4 × ABVD + IFRT 30 Gy lub ISRT
Stadium pośrednie, wiek chorych ≤ 60 lat	2 × BEACOPPesc + 2 × ABVD + IFRT 30 Gy lub ISRT
Stadium zaawansowane, wiek chorych > 60 lat	6–8 × ABVD + IFRT (> 1,5 cm)
Stadium zaawansowane, wiek chorych ≤ 60 lat	6 × BEACOPPesc + IFRT u chorych z aktywnymi w PET zmianami rezydualnymi > 2,5 cm

Objaśnienia skrótów w tekście.

winkrystyna, etopozyd), hybrydowy ChlVPP/ EVA (etopozyd, winkrystyna, adriamycyna) czy złożony program leczenia skojarzonego Stanford V (mechloreტamina, adriamycyna, winkrystyna, bleomycyna, winblastyna, etopozyd, prednizolon) lub konsolidacja pierwszej remisji metodą chemioterapii w wysokich dawkach z auto-HCT charakteryzowały się porównywalną do ABVD skutecznością, przy jednoczesnej większej toksyczności [10–13].

Konsekwentne, wieloletnie badania prospektywne GHSG obejmujące duże grupy chorych doprowadziły do rozpowszechnienia programu BEACOPPesc w znacznej części ośrodków w Europie [14]. W pierwszym z badań randomizowanych tej serii porównywano 3 programy chemioterapii indukcyjnej: COPP/ABVD, BEACOPP i BEACOPPesc. Obejmowało ono 1196 chorych na zaawansowaną postać HL. Po 10 latach obserwacji prawdopodobieństwo czasu wolnego od niepowodzenia leczenia oraz całkowite przeżycie (OS, *overall survival*) były największe w grupie BEACOPPesc, najmniejsze w COPP/ABVD (odpowiednio, czas wolny od niepowodzenia leczenia: 64%, 70%, 82% oraz OS: 75%, 80%, 86%) [15]. Ta sama grupa (GHSG), na podstawie danych z *Medline* i Biblioteki Cochrana, przeprowadziła metaanalizę sieciową (*network metaanalysis*) przeżycia całkowitego w 14 badaniach randomizowanych prowadzonych w latach 1980–2013 u chorych na zaawansowanego HL, w których ramiona randomizacji zawierały ABVD i/lub BEACOPP w różnych zestawieniach i sekwencji i o różnej liczbie cykli. Badania te nie miały wystarczającej mocy statystycznej do oceny OS. Programy leczenia obejmowały MOPP, MOPP/ABV, C(M)OPP/ABVD, BEACOPP × 8, BEACOPPesc × 8, Stanford V, C(M)OPP/EBV/CAD, BEACOPPesc × 4 + BEACOPP × 2–4, BEACOPP-14 × 8, BEACOPPesc × 6 oraz ABVD jako komparator. Na podstawie analizy zintegrowanych danych obejmujących łącznie blisko 10 000 chorych, najniższy wskaźnik hazardu (HR, *hazard ratio*) przypisano programowi BEACOPPesc × 6 z prawdopodobieństwem, że jest to program optymalny, wynoszącym 63%. Poprawa OS w stosunku do komparatora (ABVD) wyniosła 7% (95% vs. 88%) [16, 17]. Nie wykazano różnic w częstości zgonów z powodu toksyczności ani AML/MDS.

Nowe dane kliniczne dotyczące leczenia indukcyjnego chłoniaka Hodgkina

Wysoka skuteczność współczesnego leczenia skojarzonego HL wiąże się ze znaczącym ryzykiem powikłań późnych, przede wszystkim drugich nowotworów i powikłań sercowo-naczyniowych. Badania populacyjne wskazują, że w okresie 30 lat od terapii skojarzonej ryzyko drugiego nowotworu wzrasta o około 1% rocznie, a u kobiet leczonych z zastosowaniem RT śródpiersia w wieku poniżej 30. roku życia ryzyko raka piersi po 25 latach obserwacji wynosi 30–40% [18].

W ostatnim czasie publikowano lub prezentowano wyniki badań prospektywnych, których celem było opracowanie programu leczenia modyfikowanego w zależności od oceny wczesnej odpowiedzi na początkowe cykle chemioterapii za pomocą tomografii emisyjnej pozytonowej z 18-fluorodezoksyglukozą metodą (FDG-PET).

Chłoniak Hodgkina jest nowotworem wysoce FDG-awidnym, a najnowsze zalecenia dotyczące diagnostyki wstępnej stanu zaawansowania choroby i oceny odpowiedzi na leczenie — klasyfikacja Lugano [19] — przewidują rutynowe wykonywanie tego badania wyjściowo i na zakończenie terapii. Jednolite kryteria oceny odpowiedzi na leczenie metodą PET/KT zostały uzgodnione w postaci 5-punktowej skali (5-PS, *5-point scale*) opartej na wizualnej ocenie intensywności wychwytu znacznika przez zmiany chorobowe w porównaniu z wychwytem w puli naczyniowej śródpiersia i w wątrobie (tab. 4) [20, 21]. Wyniki badań retrospektywnych dowodzą, że pozytywny wynik PET wykonanej po 2 cyklach ABVD wykazuje wysoce znamiennej, niepomyślną wartość rokowniczą [22]. W badaniu grupy włoskiej obejmującym 260 chorych na HL, w tym 207 w stadium zaawansowanym, częstość wyniku pozytywnego (5-PS: 4 lub 5) PET po 2. cyklu ABVD (PET-2) wyniosła 17%. Po 37 miesiącach obserwacji (mediana) 3-letnie PFS w całej grupie chorych wyniósł 83%, a u chorych z negatywnym i pozytywnym wynikiem PET-2, odpowiednio, 95% i 28% ($p < 0,0001$). Wartość prognostyczna PET była w tym badaniu znamiennej większa od wartości międzynarodowej punktacji rokowniczej dla choroby zaawansowanej (IPS, *International Prognostic Score*) [23].

Tabela 4. Skala 5-PS interpretacji PET [31]

Punktacja	Opis	Wynik	Interpretacja
1	Bez różnicy wobec tła	Ujemny	Całkowita odpowiedź metaboliczna
2	Wychwył \leq wychwyty w puli naczyniowej śródpiersia	Ujemny	Całkowita odpowiedź metaboliczna
3	Wychwył $>$ wychwyty w puli naczyniowej śródpiersia, \leq wychwyty w wątrobie	Pośredni	Niepewna
4	Wychwył $>$ wątroby	Dodatni	Niepowodzenie, progresja choroby
5	Wychwył znacznie $>$ wątroby i/lub nowe zajęte okolice	Dodatni	Niepowodzenie, progresja choroby

5-PS (5-point scale) — skala 5-punktowa; PET (positron emission tomography) — tomografia emisyjna pozytonowa

W badaniu RAPID grupy brytyjskiej NCRI UK (*National Cancer Research Institute UK*) porównano IFRT (postępowanie standardowe) z obserwacją bez leczenia w grupie 602 chorych na HL we wczesnym stadium bez objawów systemowych i bez masywnej zmiany w śródpiersiu, u których wynik PET po 3. cyklu ABVD był ujemny (5-PS: 2). Po 60 miesiącach obserwacji (mediana) 3-letnie PFS chorych napromieniowanych i obserwowanych wyniósł, odpowiednio, 94,5% i 90,8% ($p = 0,02$), a OS — 97,1% i 99% ($p = 0,27$). Autorzy sformułowali wniosek, że ocena PET po 3 cyklach ABVD pozwala na identyfikację chorych o doskonałym rokowaniu, stanowiących około 75% całej grupy badanej, u których można bezpiecznie odstąpić od IFRT [24].

Równoważność skuteczności chemioterapii ABVD bez IFRT z leczeniem standardowym u chorych na HL w stadium ograniczonym nie potwierdziła się w badaniu H10 grupy EORTC/LYSA/FIL (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Lymphoma Study Association/Fondazione Italiana Linfomi*), którego celem było porównanie leczenia standardowego z leczeniem adaptowanym do wyniku PET po 2 cyklach ABVD. Chorzy na HL w umiejscowieniach nadprzeponowych, w stopniu klinicznego zaawansowania CS I oraz CS II byli stratyfikowani według grupy ryzyka pomyślnej (F) i niepomyślnej (U) (tab. 1) i randomizowani do leczenia standardowego ABVD $\times 3$ (F) lub $\times 4$ (U) + INRT 30+6 Gy lub adaptowanego do wyniku PET-2, w którym chorzy z wynikiem PET ujemnym otrzymywali dalsze cykle ABVD — 2 (F) lub 4 (U) bez INRT, a chorzy z wynikiem PET dodatnim otrzymywali leczenie o zwiększonej intensywności BEACOPPesc $\times 2$ + INRT. Analiza przejściowa wyników leczenia wykonana zgodnie z planem po wystąpieniu pierwszych 34 zdarzeń u chorych z wynikiem PET-2 ujemnym wykazała, że liczba zdarzeń w ramionach bez INRT była znamiennej większa niż w standardowych ramionach badania (F: 9 vs. 1, U: 16 vs. 7). W związku z tym wynikiem zmieniono plan badania tak, że chorzy z ujemnym wynikiem PET-2 kontynuowali leczenie standardowe (INRT), a randomizacja dotyczyła tylko chorych z wynikiem PET-2 dodatnim, czyli następowała intensy-

fikacja terapii [25]. Wyniki leczenia chorych z wynikiem PET-2 dodatnim przedstawiono na Międzynarodowej Konferencji Chłoniaków (*International Conference on Malignant Lymphoma*) w Lugano w 2015 roku. W całej grupie 361 chorych z dodatnim wynikiem PET-2, po 4,5 roku obserwacji (mediana), 5-letnie PFS i OS wyniosły w ramieniu standardowym, odpowiednio, 77% i 89%, a w ramieniu eksperymentalnym — 91% i 96%. Odnotowano znamiennej różnicę przeżycia na korzyść chorych w ramieniu eksperymentalnym, którzy zostali poddani leczeniu zintensyfikowanemu (5-letnie PFS, $p = 0,02$; 5-letnie OS, $p = 0,062$) [26].

Leczenie adaptowane do wczesnej odpowiedzi ocenianej metodą PET jest przedmiotem badań kontrolowanych także w stadium zaawansowanym HL. Ostatnio zaprezentowano wczesne wyniki międzynarodowego badania RATHL, koordynowanego przez grupę *Cancer Research UK*, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność modyfikacji leczenia w zależności od wyniku PET. Do badania włączano chorych na HL w stopniu zaawansowania CS IIB–IV oraz IIA ze zmianą masywną lub liczbą zajętych umiejscowień choroby ≥ 3 . Badanie PET/KT wykonywano wyjściowo i po 2 cyklach ABVD (PET-2). Wyniki PET oceniano centralnie, przyjmując za kryterium wyniku ujemnego zakres punktacji 5-PS od 1 do 3. Pacjentów z wynikiem PET-2 ujemnym kwalifikowano losowo do podania kolejnych 4 cykli ABVD lub AVD. Pacjenci z wynikiem PET-2 dodatnim otrzymywali leczenie zintensyfikowane BEACOPP-14 (cykle co 14 dni) $\times 4$ lub BEACOPPesc $\times 3$, po którym wykonywano kolejne badania PET/KT (PET-3). Pacjenci z wynikiem PET-3 ujemnym otrzymywali konsolidujące 2 cykle BEACOPP-14 lub 1 cykl BEACOPPesc. W przypadkach PET-ujemnych radioterapia nie była stosowana. Wynik PET-2 był ujemny u 954 (84%) spośród 1137 chorych, a 952 pacjentów kontynuowało losowo chemioterapię ABVD lub ABV. Po 32 miesiącach obserwacji (mediana) 3-letnie PFS po leczeniu ABVD i ABV było porównywalne, odpowiednio, 85,45% i 84,48, a 3-letnie OS wynosiło 97,0% i 97,5%. U chorych leczonych programem ABVD częściej występowała toksyczność płuc-

Tabela 5. Definicje niepowodzeń leczenia chłoniaka Hodgkina [28]

Pierwotna oporność	Progresja w trakcie leczenia lub do 3 miesięcy od jego zakończenia i/lub przetrwały wychwyty FDG-PET > 3 punktów według 5-PS w zgodności z obrazem KT. W przypadkach wątpliwych wskazana jest biopsja zmiany PET+
Wczesny nawrót	Nawrót w okresie 3–12 miesięcy od leczenia pierwszej linii
Późny nawrót	Nawrót > 12 miesięcy od leczenia pierwszej linii

5-PS (5-point scale) — skala 5-punktowa; FDG-PET (fluorodeoxyglucose positron emission tomography) — tomografia emisyjna pozytonowa z 18-fluorodezoksyglukozą; KT — tomografia komputerowa

Tabela 6. Czynniki ryzyka niepowodzenia leczenia drugiej linii chorych na nawrotowego chłoniaka Hodgkina

Czynnik ryzyka	LYSA [28]	PMHT [29]	GHSJ [30]	MSKCC [31]
Pierwotna oporność	•	•	•	
Wczesny nawrót	•	•	•	•
CS III, IV	•	•	•	
ECOG PS > 0		•	•	
Hb < 10,5 g/dl (kobiety)			•	
Hb < 12,0 g/dl (mężczyźni)			•	
Umiejscowienie pozawązłowe				•
Objawy systemowe				•

CS (clinical stage) — stadium zaawansowania klinicznego; ECOG PS — Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; LYSA — Lymphoma Study Association; PMHT — Princess Margareth Hospital Toronto; GHSJ — German Hodgkin Study Group; MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center

na. Spośród 174 chorych z dodatnim wynikiem PET-2, którzy zostali poddani terapii zintensyfikowanej, 74% uzyskało ujemny wynik PET-3. Trzyletnie PFS i 3-letnie OS wyniosło u tych chorych 68% i 86%, natomiast w całej populacji chorych badanych — odpowiednio 83% i 95%. Badanie to wykazało, że wyłączenie bleomycyny z dalszego leczenia chorych, którzy uzyskali ujemny wynik PET po 2 cyklach ABVD i którzy stanowią przeważającą większość w całej grupie, nie prowadzi do pogorszenia wyniku terapii, a umożliwia zredukowanie toksyczności płucnej. Skuteczność eskalacji leczenia u chorych z dodatnim wynikiem PET-2 jest mniej przekonująca i wymaga dalszej oceny [27].

Choroba nawrotowa i oporna

W przypadku niepowodzenia leczenia HL (nawrót lub oporność choroby), postępowanie zależy od czynników ryzyka związanego z niepowodzeniem.

Największe ryzyko wiąże się z opornością, która wyraża się progresją choroby w trakcie lub w okresie do 3 miesięcy od zakończenia leczenia początkowego (terapia skojarzona lub radykalna chemioterapia) lub nieuzyskaniem co najmniej częściowej remisji po tym leczeniu (tab. 5) [28]. Kryterium oporności w ocenie z zastosowaniem badań PET/KT jest wynik dodatni (5-PS: 4 lub 5), potwierdzony obecnością patologicznej zmiany w KT po 3–4 cyklach chemioterapii indukcyjnej. W razie

wątpliwości dotyczących interpretacji badań obrazowych zaleca się wykonanie biopsji podejrzanej zmiany.

W przypadku nawrotu choroby niespełniającego kryterium oporności do czynników zwiększonego ryzyka należą: czas do nawrotu krótszy niż 12 miesięcy (nawrót wczesny), nawrót w stadium zaawansowanym (CS III, IV), upośledzony stan sprawności (ECOG PS > 0), niedokrwiłość, zajęcie umiejscowień pozawązłowych, występowanie objawów systemowych. Wiele międzynarodowych grup badawczych opracowało modele prognostyczne dla choroby nawrotowej na podstawie wyników własnych badań prospektywnych (tab. 6) [28–31]. Modele te wyróżniają 3 grupy ryzyka zależnie od liczby (n) występujących czynników złego rokowania: ryzyko standardów: 0, ryzyko pośrednie: 1–2 i ryzyko wysokie: 3.

W przypadku nawrotu o ryzyku standardowym — późny nawrót w stadium ograniczonym, umiejscowiony poza polem napromieniania, bez zmiany masywnej i bez objawów systemowych — odpowiednim leczeniem jest chemioterapia drugiej linii (BEACOPPesc), a w przypadku uzyskania remisji całkowitej (CR) (PET ujemny) rozważenie IFRT lub obserwacja [32]. W indywidualnych przypadkach późnego, izolowanego nawrotu możliwe jest uzyskanie długotrwałej remisji w wyniku samej radioterapii [33].

W przypadku nawrotu o ryzyku pośrednim (1–2 czynniki ryzyka) optymalnym postępowaniem jest chemioterapia drugiej linii w celu uzyskania co najmniej częściowej remisji choroby i konsolidacja z zasto-

sowaniem chemioterapii w wysokich dawkach oraz autotransplantacja komórek krwiotwórczych [HDT (*high-dose therapy*)/auto-HCT]. Po takim leczeniu około 50% chorych uzyskuje długotrwałe przeżycie i jest prawdopodobnie wyleczonych [34, 35]. W drugiej linii leczenia są stosowane programy chemioterapii zawierające pochodne platyny lub gemcytabinę (np. DHAP — deksametazon, cytarabina, cisplatyna, ICE — ifosfamid, karboplatyna, etopozyd, IGEV — ifosfamid, gemcytabina, winorelbina), które umożliwiają uzyskanie obiektywnej odpowiedzi [CR+PR — remisja całkowita (*complete remission*) + remisja częściowa (*partial remission*)] u 80–90% chorych, a CR — u 20–50%. Nie są dostępne dane porównawcze, które wskazywałyby na któryś z wielu programów drugiej linii jako na optymalny [2]. Ostatnio zaprezentowano obiecujące wyniki zastosowania w drugiej linii leczenia przed konsolidacją HDT/auto-HCT bendamustyny w skojarzeniu z przeciwciałem brentuksymab vedotin; częstość CR po tym leczeniu wyniosła 80% [36].

Doświadczenia francuskiej grupy LYSA uzasadniają zastosowanie konsolidacji tandemowej HDT/auto-HCT w przypadkach nawrotu o ryzyku pośrednim, w których odpowiedź uzyskano dopiero po 3 linii leczenia (oporność na 2 linię leczenia) oraz w przypadkach o wysokim ryzyku (≥ 3 czynników ryzyka) [37].

W przypadku nawrotu HL po HDT/auto-HCT mediana przeżycia chorych nie przekracza 2–3 lat, chociaż jest wysoce zależna od czynników ryzyka, a w bardzo wczesnym nawrocie jest istotnie krótsza. Według danych rejestrowych *European Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) [38] następujące czynniki dodatkowo zwiększają ryzyko w tej sytuacji: upośledzony stan sprawności (ECOG PS > 1), obecność zmiany masywnej w nawrocie, stadium zaawansowania IV, wiek ≥ 50 lat, czas do nawrotu < 6 miesięcy od HCT. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia w zależności od liczby występujących czynników ryzyka — 0, 1 i ≥ 2 wynosi, odpowiednio, 62%, 37% i 12%. Porównanie wyników konwencjonalnej chemioterapii i radioterapii z wynikami allotransplantacji (w większości z zastosowaniem kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC-Allo, *reduced intensity conditioning*) wykazało trend w kierunku dłuższego przeżycia po RIC-Allo, które wyniosło po 5 latach 48%, a w przypadku leczenia konwencjonalnego — 32%, jednak różnica nie była znamienna statystycznie ($p = 0,08$).

W przypadkach nawrotu po HDT/auto-HCT i uzyskania ponownej odpowiedzi na chemioterapię kolejnej linii wykonanie RIC-Allo jest uzasadnioną opcją postępowania, która powinna być jednak realizowana w ramach protokołu prospektywnego badania klinicznego, ponieważ nie jest uważana za leczenie standardowe [2]. Allotransplantacja po pełnej mieloablacji nie jest akceptowana ze względu na nadmierne ryzyko powikłań

śmiertelnych zależnych od procedury (NRM, *non-relapse mortality*) wynoszące około 50% i niezadowolające 3-letnie OS, niespełna 20% [39, 40].

Rola allotransplantacji komórek krwiotwórczych w nawrotowym HL była przedmiotem prospektywnego badania grupy hiszpańskiej GEL/TAMO (*Grupo Español de Linfomas/Transplante de Médula Osea*) oraz EBMT. Do badania włączono 92 chorych z nawrotowym HL, w tym 86% po HDT/auto-HCT, dla których zidentyfikowano dawców szpiku, zgodne w układzie HLA rodzeństwo bądź zgodny lub w 1 antygenie niezgodny dawca niespokrewniony. Po chemioterapii reindukcyjnej 14 chorych nie uzyskało odpowiedzi i zmarło po 6–17 miesiącach, 50 pacjentów uzyskało częściową lub całkowitą remisję, 28 osób — stabilizację choroby, a 78 chorych zostało poddanych RIC-Allo. W kondycjonowaniu zastosowano fludarabinę i melfalan, w profilaktyce GVHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi — *graft versus host disease*) u biorców komórek od dawców niespokrewnionych (29%) — globulinę anty-tymocytarną. Główną przyczyną niepowodzeń tego leczenia była progresja choroby. Po 1 roku i po 4 latach PFS wyniosło, odpowiednio, 48% i 24%. NRM do 100 dni, do 1 roku i do 4 lat po RIC-Allo wyniosło, odpowiednio, 8%, 15% i 19%, a więc było niskie w porównaniu z wcześniejszymi danymi. Czteroletnie OS wyniosło 43% [41]. Analiza wieloczynnikowa głównych parametrów końcowych badania: OS, PFS, NRM oraz częstości kolejnych nawrotów wykazała, że oporność na leczenie re-indukcyjne (brak PR lub CR) była wysoce znamienym niepomyślnym czynnikiem rokowniczym dla wszystkich 4 parametrów, zwiększającym ryzyko 2–3-krotnie. Ponadto upośledzony stan sprawności (ECOG PS ≥ 2) był wybitnie niepomyślnym czynnikiem dla OS, PFS i NRM, a wiek > 45 lat — dla NRM.

Badanie to wykazało, że metoda RIC-Allo jest względnie bezpieczna u chorych na nawrotowego HL w wieku 45 lat lub młodszych, w dobrym stanie sprawności, którzy uzyskali PR lub CR po leczeniu re-indukcyjnym. Blisko połowa chorych spełniających te kryteria ma szansę na długotrwałe przeżycie po RIC-Allo.

Nowe leki

Brentuksymab vedotin

Brentuksymab vedotin (BV) jest ludzkim, chimerowym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD30 o budowie immunoglobuliny G1 kowalencyjnie połączonej białkowym łącznikiem z 4 cząsteczkami leku antytubulinowego — monometyloaurystatyny E (MMAE). Antygen CD30, punkt uchwytu BV, jest białkiem błonowym z rodziny receptorów czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*), występującym na

Tabela 7. Wybrane badania kliniczne dotyczące monoterapii BV w opornym/nawrotowym (R/R) chłoniaku Hodgkina

Autor	Rok publikacji	Grupa chorych	Rodzaj badania	Liczba chorych	ORR/CR (%)	Parametry przeżycia
Younes [51]	2010	R/R*	I faza	42	36/21	Czas trwania odpowiedzi: 9,7 miesiąca
Younes [49]	2012	R/R po auto-HCT	II faza	102	75/34	PFS: 5,6 (5–9) miesiąca
Rothe [52]	2012	R/R	Retrospektywne	45	60/22	Czas trwania odpowiedzi: 8 miesięcy
Zinzani [53]	2013	R/R	Retrospektywne	65	71/21	20 miesięcy PFS: 24,2% 20 miesięcy OS: 73,8%
Gibb [54]	2013	R/R	Retrospektywne	18	72/17	Mediana PFS 5,1 miesiąca (łącznie z ALCL)
Salihoglu [55]	2015	R/R	Retrospektywne	58	63/26	Czas trwania odpowiedzi: 9 miesięcy 12 miesięcy PFS: 33% 12 miesięcy OS: 71%
Gopal [50]	2015	R/R po auto-HCT	II faza**	102	75/34	PFS: 9,3 miesiąca (95% CI 7,1–12,2) OS: 40,5 miesiąca (95% CI 28,7–)

*Dane dla chorych na chłoniaka Hodgkina; **aktualizacja badania rejestracyjnego; BV — brentuksymab vedotin; auto-HCT (*hematopoietic cell transplantation*) — autotransplantacja komórek krwiotwórczych; ORR — częstość obiektywnych odpowiedzi (CR + PR); CR (*complete remission*) — remisja całkowita; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji; OS (*overall survival*) — całkowite przeżycie

powierzchni pobudzonych limfocytów T, B i komórek NK w stanach zapalnych, na komórkach nowotworów zarodkowych, głowy i szyi, chłoniaków, a także w ponad 90% na komórkach Reed-Sternberga (HRS) w HL [42–46]. W komórkach HRS CD30 występuje w błonie komórkowej lub wewnątrz cytoplazmy w aparacie Golgiego. CD30 stymuluje wzrost HRS, aktywując czynnik transkrypcyjny NF-KB. Dodatkowo CD30 pobudza sąsiadujące limfocyty B i T do produkcji cytokin (IL-5, INF- γ) i immunoglobulin, wspomagając w ten sposób żywotność komórek HRS. Po połączeniu BV z antygenem CD30 dochodzi do endocytozy cząsteczki do wnętrza komórki i do lizosomów. Enzymy proteolityczne powodują oddzielenie MMAE od przeciwciała, połączenie jej z tubuliną i degradację sieci mikrotubul w jądrze komórkowym, zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M oraz apoptozę komórki [47, 48]. Brentuksymab vedotin został zarejestrowany przez amerykański Urząd Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*, USA) w 2011 roku, a przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w 2012 roku ze wskazaniem do stosowania w monoterapii chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL wykazującego ekspresję CD30, po HDT/auto-HCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach chemioterapii, w przypadkach gdy HDT/auto-HCT lub chemioterapia wielolekowa nie stanowią opcji leczenia. Rejestracja przebiegała skróconym trybem, na podstawie wyników badania fazy II. Badanie rejestracyjne BV obejmowało 102 chorych na nawrotowego/pierwotnie opornego HL, po HDT/auto-HCT. Pacjenci otrzymywali monoterapię BV w dawce standardowej 1,8 mg/kg *i.v.* co 3 tygodnie, do maksymalnej liczby 16 podań (mediana liczby podań — 9).

W badanej grupie dominowali chorzy z pierwotnie oporną postacią HL (72 chorych), średnia liczba poprzedzających kursów chemioterapii wyniosła 3,5 (1–13). Średni czas do nawrotu po HDT/auto-HCT wynosił 6,7 miesiąca (0–131) [49]. Obecnie mediana obserwacji w badaniu wynosi 33 miesiące (1,8–57,3), a 48 chorych żyje (47%). Mediana OS w całej grupie wynosi 40,5 miesiąca. Całkowitą remisję (CR) po zakończeniu leczenia uzyskało 34 (33%) chorych, częściową (PR) — 39 (38%) pacjentów, mediana trwania remisji dla chorych, którzy uzyskali CR, nie została osiągnięta, dla wszystkich pacjentów wyniosła 11,2 miesiąca (95% CI 7,7–18,7). Dla całej grupy chorych mediana PFS i OS była równa 9,3 oraz 40,5 miesiąca. Prawdopodobieństwa 3-letniego PFS i OS w grupie pacjentów z CR po zakończeniu leczenia BV wyniosły, odpowiednio, 58% (95% CI 41–76%) oraz 73% (95% CI 57–88%); 8 chorych otrzymało konsolidację allo-HCT. Trzyletnie PFS u 6 chorych po allo-HCT wykonanym w CR wyniosło 80% (95% CI 45–100%), a u pozostałych 28 chorych w CR — 53% (95% CI 34–73%). Młody wiek, dobry stan sprawności, ograniczony stopień zaawansowania HL w momencie rozpoczęcia leczenia BV były korzystnymi czynnikami rokowniczymi dla parametrów przeżycia [50].

Wyniki kolejnych badań retrospektywnych i prospektywnych potwierdziły skuteczność monoterapii BV u chorych na nawrotowego HL (tab. 7). Ponieważ antygen CD30 trwale występuje na komórkach HRS, podanie BV w przypadku progresji po wcześniejszym leczeniu BV także powoduje uzyskanie kolejnej obiektywnej odpowiedzi u części chorych. W badaniu fazy II dotyczącym leczenia powtórnego BV u 21 chorych średni czas od ostatniej dawki BV wynosił 8 miesięcy (2–45),

częstość obiektywnych odpowiedzi (ORR) uzyskano u 60% chorych, a mediana PFS wyniosła 9,9 miesiąca [56].

Z opublikowanych danych jednoznacznie wynika, że znacząca liczba chorych na HL w fazie nawrotu po auto-HCT uzyskuje obiektywną odpowiedź po leczeniu BV, ale u większości po kilku miesiącach dochodzi do kolejnej progresji choroby. Dlatego też, jeśli jest to możliwe, pacjenci po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi powinni być kwalifikowani do leczenia konsolidującego, optymalnie allo-HCT. W badaniu retrospektywnym oceniono 17 chorych na HL nawrotowego po auto-HCT, którzy po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi (CR: 6, PR: 8) na BV otrzymali RIC-Allo. Po rocznej obserwacji bez nawrotu pozostawało 92,3% chorych, roczne OS wyniosło 100%, NRM — 0, a wcześniejsze leczenie BV nie miało wpływu na częstość występowania ostrej i przewlekłej GVHD [57]. Podobne wyniki badań retrospektywnych opublikowały również inne grupy badawcze [58, 59]. Brentuksymab vedotin może być również bezpiecznie stosowany w przypadku nawrotu po allo-HCT. Z danych retrospektywnych wynika, że długość i częstość odpowiedzi są porównywalne do wyników badania rejestracyjnego: ORR — 58%, CR — 38%, PFS — 7,8 miesiąca [60]. W związku z ekspresją CD30 przez aktywowane limfocyty T istnieje hipotetyczna możliwość modulacji efektów GVHD i GVL (*graft versus lymphoma* — przeszczep przeciw chłoniakowi) przez zastosowanie przeciwciała anty-CD30 [61]. Ostatnio opisano kilka przypadków, w których taka próba została podjęta. Czterech chorych otrzymało BV we wczesnym okresie okołoprzeszczepowym po allo-HCT, w tym 3 pacjentów otrzymało standardową dawkę BV łącznie z infuzją limfocytów dawcy (*donor lymphocyte infusion*), a 1 chory tylko BV ze względu na obecność GVHD. Wczesna GVHD wystąpiła u wszystkich chorych, łącznie z obiektywną odpowiedzią na leczenie trwającą średnio 349 dni (259–366 dni). Jeden chory zmarł z powodu ostrej GVHD powikłanej posocznicą [62].

Optymalne zastosowanie BV w złożonym algorytmie terapeutycznym HL jest przedmiotem wielu aktualnie prowadzonych prospektywnych badań klinicznych.

Jedną z racjonalnych hipotez jest zwiększenie skuteczności (wyeliminowanie niepowodzeń występujących w ok. 30% przypadków) programu ABVD przez dodanie wysoce aktywnego leku, jakim jest BV. Jednak to połączenie okazało się nasilać toksyczność płucną bleomycyny i nie może być stosowane, dlatego w dalszych badaniach nad optymalizacją programu indukcyjnego wyłączono bleomycynę i BV jest oceniany w skojarzeniu z programem AVD [63]. Randomizowane badanie światowe, realizowane także w Polsce, u chorych na HL w stadiach zaawansowanych, porównujące ABVD i BV+ABV, jest w zaawansowanej fazie rekrutacji pacjentów [64]. Zaawansowane są również badania fazy II, realizowane przez GHSG, nad nową wersją programu

BEACOPP, zawierającą BV, cyklofosfamid, etopozyd, doksorubicynę, dakarbazynę i deksametazon [65, 66].

Trwają także badania prospektywne u chorych powyżej 60. roku życia, oceniające aktywność programu BV+AVD w tej grupie wiekowej oraz skuteczność leczenia indukcyjnego z zastosowaniem BV i bendamustyny [67, 68].

Wiele badań koncentruje się na zastosowaniu BV w nawrocie HL przed auto-HCT. W badaniu fazy II 37 chorych otrzymało 4 dawki BV co 3 tygodnie. ORR w całej grupie wyniósł 68% (CR: 13, PR: 12), a 33 chorych zostało zakwalifikowanych do konsolidacji auto-HCT, która została wykonana u 18 osób [69].

W kolejnym badaniu fazy II u chorych w pierwszym nawrocie HL podawano BV w dawce 1,2 mg/kg w dniach 1, 8, 15 co 4 tygodnie w 2 cyklach. Chorzy z ujemnym wynikiem badania PET (5-PS 1 lub 2) zostali poddani auto-HCT, a pozostali pacjenci otrzymali dodatkowo 2 cykle chemioterapii ICE. Spośród 45 włączonych chorych 12 (27%, 95% CI 13–40) uzyskało ujemny wynik PET po BV, a wśród pozostałych, którzy otrzymali chemioterapię ICE, odpowiedź metaboliczna wystąpiła w 22 przypadkach i wszyscy chorzy otrzymali konsolidację auto-HCT [70]. Wyniki obu cytowanych badań wykazały, że BV może być brany pod uwagę jako terapia ratunkowa w pierwszym nawrocie choroby. U części chorych (ok. 30%) można w ten sposób uniknąć podawania chemioterapii wielolekowej przed auto-HCT, jednak to podejście wymaga jeszcze potwierdzenia [71]).

W wielu innych badaniach jest oceniana możliwość zwiększenia częstości CR po leczeniu re-indukcyjnym przed auto-HCT poprzez skojarzenie BV z programami chemioterapii standardowej — DHAP, ESHAP, ICE [72–74]. Wykazano już, że BV w skojarzeniu z bendamustyną umożliwia uzyskanie CR u 80% chorych przed auto-HCT [36].

Innym podejściem do poprawy wyników leczenia z zastosowaniem auto-HCT z powodu choroby nawrotowej jest podawanie BV po auto-HCT w celu przeciwdziałania kolejnemu nawrotowi lub progresji choroby. Podejście to było przedmiotem ostatnio opublikowanego badania randomizowanego podwójnie maskowanego (AETHERA), w którym chorzy na nawrotowego HL z czynnikami ryzyka niepowodzenia po auto-HCT byli kwalifikowani losowo do leczenia konsolidującego po auto-HCT z zastosowaniem BV w dawce standardowej do 16 podań lub placebo. Po upływie 2-letniej obserwacji PFS, które było głównym parametrem końcowym badania, wyniosło u chorych leczonych BV i placebo, odpowiednio, 65% i 45%, a różnica była wysoce znamienna statystycznie [75]. Wyniki badania AETHERA, w którym uczestniczyły także ośrodki polskie, były podstawą rejestracji przez FDA nowego wskazania dla brentuksymabu vedotin — leczenia konsolidującego po auto-HCT u chorych na HL o wysokim ryzyku nawrotu lub progresji (17.08.2015 r.).

Tolerancja leczenia z zastosowaniem BV jest najczęściej dobra, a główne działania niepożądane stanowią odwracalna neuropatia obwodowa. Do najczęstszych działań niepożądanych stwierdzonych w badaniu rejestracyjnym BV należały: obwodowa czuciowa polineuropatia (42%), nudności (35%), osłabienie (34%), neutropenia (19%), biegunki (18%). Powikłania w stopniu toksyczności 3. i 4. wystąpiły u 56% chorych; do 30 dni od zakończenia terapii nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem [49]. W badaniu AETHERA czuciowa polineuropatia wystąpiła u 56%, a neutropenia — u 35% chorych [75]. Polineuropatia jest w większości przypadków odwracalna, częściej występuje przy powtórny podaniu BV oraz u pacjentów starszych, u których stwierdza się również inne działania niepożądane po BV, na przykład niedokrwiłość czy zmęczenie [56, 76].

Sporadycznie raportowano także ciężkie zdarzenia niepożądane przypisywane stosowaniu BV — pojedyncze przypadki reaktywacji wirusa Johna Cunninghama i postępującej wieloogniskowa leukoencefalopatii (*progressive multifocal leukoencephalopathy*), która często jest powikłaniem śmiertelnym, ostre zapalenie trzustki, nasiloną toksyczność płucną w przypadkach łączenia BV z bleomycyną, ciężkie zakażenia bakteryjne i pierwotniakowe.

Przeciwciała anti-PD1

Jedną z przyczyn anergii limfocytów T wobec komórek Hodgkina i HRS, mimo że limfocyty T i inne komórki układu odpornościowego występują w znacznej przewadze w stosunku do komórek chłoniaka, jest patologiczna ekspresja cząsteczek PD-L1 i PD-L2 przez komórki HRS. Cząsteczki te są ligandami receptora PD1 (*programmed death 1*) hamującego limfocyty T w razie ich aktywacji. Fizjologiczna rola układu PD1/PD-L1/2 polega na ograniczaniu nadmiernej aktywacji cytotoksycznych limfocytów T i przeciwdziałaniu autoimmunizacji w trakcie rozwijającej się odpowiedzi immunologicznej na swoisty antygen aktywujący. Nadmiar ligandu aktywującego PD1 w komórkach mikrośrodowiska wyłącza potencjalną odpowiedź immunologiczną limfocytów T skierowaną na komórki HRS. W większości przypadków HL stwierdza się amplifikację 9p24.1, które prowadzą do nadekspresji PD-L1 i PD-L2. Czynnikiem zwiększającym ekspresję ligandów może być latentna infekcja wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), występująca w części przypadków HL. Przeciwciała blokujące złącze PD1 i PD-L1/2 mogą uruchamiać lub nasilać aktywację limfocytów T i prowadzić do rozwinięcia się cytotoksycznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Powstało wiele przeciwciał anti-PD1 i anti-PD-L1, spośród których dwa przeciwciała anti-PD1 — nivolumab i pembrolizumab — okazały się ostatnio wysoce aktywne w leczeniu chorych na nawrotowego HL.

Nivolumab, w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne anti-PD1 o budowie immunoglobuliny IgG4 kappa, był oceniany w badaniu fazy I, w grupie 26 chorych na HL, którzy otrzymali 3 lub więcej linii uprzedniego leczenia. U blisko 80% pacjentów niepowodzenie wystąpiło po zastosowaniu BV i po auto-HCT. Chorzy otrzymywali lek w dawce 3 mg/kg *i.v.* dniu 1., 28., a następnie, co 2 tygodnie do progresji, całkowitej remisji lub najdłużej przez 2 lata. Mediana podanych cykli nivolumabu wyniosła 16 (6–37). Częstość ORR i CR wyniosła 87% i 17%, a PFS po 24 tygodniach — 86%. Działania niepożądane wystąpiły u 78% chorych, w tym rumień (22%) i małopłytkowość (17%). U 5 pacjentów wystąpiły działania niepożądane w stopniu 3. — zespół mielodysplastyczny, zapalenie trzustki, zapalenie płuc, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie jelit, wzrost stężenia lipazy oraz małopłytkowość, limfopenia i leukopenia. Nie stwierdzono działań niepożądanych 4. i 5. stopnia., a 12 chorych zakończyło leczenie przedwcześnie — 2 z powodu działań niepożądanych, 4 — progresji HL, 6 chorych zakwalifikowano do allo-lub autotransplantacji [77].

Pembrolizumab jest przeciwciałem IgG4 anti-PD1 humanizowanym, które w badaniu fazy I u 31 chorych na nawrotowego/pierwotnie opornego HL z niepowodzeniem po BV i po auto-HCT, także wykazało znaczącą skuteczność (ORR: 66%, CR: 21%). Lek ten jest podawany w dawce 10 mg/kg *i.v.* co 2 tygodnie do 2 lat leczenia. Najczęstsze działania niepożądane w stopniu 1.–2. dotyczyły układu oddechowego i tarczycy. U 3 chorych wystąpiła toksyczność w stopniu 3. — ból, niedotlenienie, obrzęk stawów, zapalenie płuc [78].

Inhibitory deacetylazy histonowej

Wiele badań fazy II wykazało znaczącą aktywność doustnych inhibitorów deacetylazy histonowej (HDACi) w leczeniu chorych z nawrotowym HL. Zahamowanie deacetylazy powoduje hiperacetylację białek histonowych i otwarcie struktury chromatyny, a w konsekwencji liczne modyfikacje ekspresji wielu genów, których efektem jest między innymi zahamowanie cyklu komórkowego i angiogenezy. HDACi zwiększają ekspresję ligandu dla limfocytów T regulatorowych CD134(OX40) na komórkach HRS, zmniejszają ekspresję PD1 na limfocytach T, zwiększają również wydzielanie TNF-alfa i interleukiny 17. Ponadto HDACi hamują wydzielanie interleukiny 10, co zaburza regulatorowe funkcje limfocytów T typu 1 [79, 80]. W badaniu fazy II 129 chorych na nawrotowego HL po licznych liniach leczenia otrzymywano panobinostat w dawce 40 mg 3 dni w tygodniu. ORR uzyskało 35 chorych (27%), w tym PR — 30 (23%) osób i CR — 5 (4%) pacjentów. Mediana PFS wyniosła 6,1 miesiąca [81]. Obiecującą aktywność wykazują kombinacje HDACi z chemioterapią i inhibitorami mTOR.

W badaniu fazy I oceniano skojarzenie panobinostatatu z chemioterapią ICE jako leczenie re-indukcyjne przed auto-HCT. ORR w grupie 21 chorych wyniosła 81%, w tym CR — 71% [82]. W podobnym badaniu oceniano skojarzenie worinostatatu z inhibitorem mTOR—sirolimus w grupie 57 chorych po wielu liniach leczenia i ORR wyniosła 57% [83].

Podsumowanie

Po upływie ponad 50 lat od wprowadzenia pierwszego w hematoonkologii programu chemioterapii wielolekowej MOPP i 40 lat od wprowadzenia programu ABVD oraz ustalenia powszechnie akceptowanego paradygmatu leczenia skojarzonego chorych na HL w ostatnich latach pojawiają się dane, które najprawdopodobniej wkrótce spowodują znaczne zmiany. Uzyskano istotne nowe informacje uzasadniające modyfikację intensywności terapii — zarówno w postaci ograniczonej, jak i zaawansowanej HL, w zależności od wyniku badania PET/KT po 2–3 cyklach leczenia indukcyjnego. W razie potwierdzenia wyników pierwszych badań tego rodzaju (EORTC H10, RAPID i RATHL) taktyka leczenia adaptowanego do ryzyka spowoduje, że intensywne lub skojarzone z radioterapią leczenie będzie stosowane bardziej selektywnie, w odpowiedniej grupie chorych.

Pojawiły się — i uzyskały pierwsze rejestracje do stosowania — przeciwciała monoklonalne o aktywności w leczeniu chorych na HL wysokiego ryzyka niespotykanej w dotychczas znanej monoterapii.

Brentuksymab vedotin, obecnie wskazany w leczeniu jednolekowym choroby nawrotowej po auto-HCT, odpornej na dwie linie leczenia oraz w konsolidacji po auto-HCT u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu/progressji, jest przedmiotem badań w różnych sytuacjach klinicznych i w różnych kombinacjach z innymi lekami — w leczeniu indukującym pierwszą remisję w stadiach zaawansowanych i ograniczonych, w leczeniu drugiej linii przed auto-HCT, w konsolidacji remisji po auto-HCT, w nawrocie po auto-HCT, przed i po allo-HCT. Wyniki wielu z tych badań mogą być wkrótce opublikowane, co umożliwi umiejscowienie przeciwciała w złożonym algorytmie leczenia HL.

Pojawienie się nowej klasy przeciwciał anty-PD1, o nowym mechanizmie działania indukującego przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną, o co najmniej porównywalnej do BV skuteczności także w HL, zupełnie zmienia konstelację możliwości w arsenale nowych leków. O ile przeciwciała te będą przedmiotem dalszych badań, mogą wraz z BV zmienić dotychczasowe leczenie standardowe, na mniej toksyczne i bardziej skuteczne.

Piśmiennictwo

1. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/>; dostęp 7.08.2015.
2. Eichenauer D.A., Engert A., André M. i wsp. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (supl. 3): iii70–iii75.
3. Santoro A., Bonadonna G., Valagussa P. i wsp. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 27–37.
4. Boleti E., Mead G.M. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 376–380.
5. Smith T.J., Bohlke K., Lyman G.H. i wsp. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2015; Epub Jul 13, doi: 10.1200/JCO.2015.62.3488.
6. Kaplan H.S. Clinical evaluation and radiotherapeutic management of Hodgkin's disease and the malignant lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 1968; 278: 892–899.
7. Campbell B.A., Voss N., Pickles T. i wsp. Involved-nodal radiation therapy as a component of combination therapy for limited-stage Hodgkin's lymphoma: a question of field size. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5170–5174.
8. Specht L., Yahalom J., Illidge T. i wsp. 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: 854–862.
9. Duggan D.B., Petroni G.R., Johnson J.L. i wsp. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 607–614.
10. Johnson P.W., Radford J.A., Cullen M.H. i wsp. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 9208–9218.
11. Gordon L.I., Hong F., Fisher R.I. i wsp. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 684–691.
12. Advani R.H., Hong F., Fisher R.I. i wsp. Randomized Phase III Trial Comparing ABVD Plus Radiotherapy With the Stanford V Regimen in Patients With Stages I or II Locally Extensive, Bulky Mediastinal Hodgkin Lymphoma: A Subset Analysis of the North American Intergroup E2496 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 1936–1942.
13. Carella A.M., Bellei M., Brice P. i wsp. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. *Haematologica* 2009; 94: 146–148.
14. Diehl V., Franklin J., Hasenclever D. i wsp. BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1998; 9 (supl. 5): 67–71.
15. Engert A., Diehl V., Franklin J. i wsp. Escalated-Dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4548–4554.
16. Skoetz N., Trelle S., Rancea M. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 943–952.
17. Wongso D., Fuchs M., Plütschow A. i wsp. Treatment-related mortality in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2819–2824.
18. Armitage J.O. Early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 653–662.
19. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. i wsp.; for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 3059–3067.
20. Meignan M., Gallamini A., Haioun C. i wsp. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8–9 April 2010. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 2171–2180.

21. Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L. i wsp. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 3048–3058.
22. Hutchings M., Mikhaeel N.G., Fields P.A. i wsp. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1160–1168.
23. Gallamini A., Barrington S.F., Biggi A. i wsp. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica* 2014; 99: 1107–1113.
24. Radford J., Illidge T., Counsell N. i wsp. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1598–1607.
25. Raemaekers J.M.M., André M.P.E., Federico M. i wsp. Omitting Radiotherapy in Early Positron Emission Tomography–Negative Stage I/II Hodgkin Lymphoma Is Associated With an Increased Risk of Early Relapse: Clinical Results of the Preplanned Interim Analysis of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 1188–1194.
26. Raemaekers J.M.M. 13th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano 17–20 June 2015, doniesienie ustne na sesji plenarnej.
27. Johnson P.W., Federico M., Fossa A. i wsp. Response-adapted therapy based on interim FDG-PET scans in advanced Hodgkin Lymphoma: first analysis of the safety of de-escalation and efficacy of escalation in the international RATHL study (CRUK/07/033). *Hematol. Oncol.* 2015; 33 (supl. 1): 102, abstract 8.
28. Van Den Neste E., Casasnovas O., André 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.
29. Kuruvilla J., Keating A., Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117: 4208–4217.
30. 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.
31. Moskowitz C.H., Nimer S.D., Zelenetz A.D. i wsp. 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: 616–623.
32. Sieniawski M., Franklin J., Nogova L. i wsp. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2000–2005.
33. Josting A., Nogová L., Franklin J. i wsp. 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: 1522–1529.
34. 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.
35. 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.
36. LaCasce A., Bociek R.G., Matous J. i wsp. Brentuximab vedotin in combination with bendamustine for patients with Hodgkin lymphoma who are relapsed or refractory after frontline therapy. *Blood* 2014; 124: 293.
37. Morschhauser F., Brice P., Fermé C. i wsp. 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: 5980–5987.
38. Martínez C., Canals C., Sarina B. i wsp. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 2430–2434.
39. Milpied N., Fielding A.K., Pearce R.M., Ernst P., Goldstone A.H. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. *European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1291–1296.
40. Gajewski J.L., Phillips G.L., Sobocinski K.A. i wsp. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 572–578.
41. Sureda A., Canals C., Arranz R. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study: a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/ Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012; 97: 310–317.
42. Deutsch Y.E., Tadmor T., Podack E.R., Rosenblatt J.D. CD30; an important new target in hematologic malignancies. *Leukemia Lymphoma* 2011; 52: 1641–1654.
43. Podack E.R., Strbo N., Sotosec V., Muta H. CD30-governor of memory T cells? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 975: 101–113.
44. Kneile J.R., Tan G., Suster S., Wakely P.E. Expression of CD30 (Ber-H2) in nasopharyngeal carcinoma, undifferentiated type and lymphoepithelioma-like carcinoma. A comparison study with anaplastic large cell lymphoma. *Histopathology* 2006; 48: 855–861.
45. Somada S., Muta H., Nakamura K. i wsp. CD30 Ligand/CD30 interaction is involved in pathogenesis of inflammatory Bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57: 2031–2037.
46. Sabattini E., Pizzi M., Tabanelli V. i wsp. CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas. *Haematologica* 2013; 98: e81–e82.
47. Francisco J.A., Cerveny C.G., Meyer D.L. i wsp. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* 2003; 102: 1458–1465.
48. Hamblett K.J., Senter P.D., Chace D.F. i wsp. Effects of drug loading on the antitumor activity of a monoclonal antibody drug conjugate. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 7063–7070.
49. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. i wsp. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2183–2189.
50. Gopal A.K., Chen R., Smith S.E. i wsp. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125: 1236–1243.
51. Younes A., Bartlett N.L., Leonard J.P. i wsp. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1812–1821.
52. Rothe A., Sasse S., Goergen H. i wsp. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience. *Blood* 2012; 120: 1470–1472.
53. Zinzani P.L., Viviani S., Anastasia A. i wsp. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica* 2013; 98: 1232–1236.
54. Gibb A., Jones C., Bloor A. i wsp. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica* 2013; 98: 611–614.
55. Salihoglu A., Elverdi T., Karadogan I. i wsp. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey. *Ann. Hematol.* 2015; 94: 415–420.
56. Bartlett N.L., Chen R., Fanale M.A. i wsp. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J. Hematol. Oncol.* 2014; 7: 24.
57. Chen R., Palmer J.M., Thomas S.H. i wsp. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119: 6379–6381.
58. Gibb A., Jones C., Bloor A. i wsp. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica* 2013; 98: 611–614.
59. Garcia S., Coso D., Peyrade F. i wsp. Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma. *Hematol. Oncol.* 2014; 32: 187–191.
60. Gopal A.K., Ramchandren R., O'Connor O.A. i wsp. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012; 120: 560–568.
61. Blazar B.R., Levy R.B., Mak T.W. i wsp. CD30/CD30 ligand (CD153) interaction regulates CD4+ T cell-mediated graft-versus-host disease. *J. Immunol.* 2004; 173: 2933–2941.
62. Theurich S., Malcher J., Wennhold K. i wsp. Brentuximab vedotin combined with donor lymphocyte infusions for early relapse of Hodgkin lymphoma after allogeneic stem-cell transplantation induces tumor-specific immunity and sustained clinical remission. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: e59–e63.
63. Younes A., Connors J.M., Park S.I. i wsp. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1348–1356.
64. <https://www.clinicaltrials.gov>: Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma, NCT01712490.

65. <https://www.clinicaltrials.gov>: Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy and Involved-Site Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma. NCT01868451.
66. <https://www.clinicaltrials.gov>: Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01569204.
67. <https://www.clinicaltrials.gov>: Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma. NCT01476410.
68. <https://www.clinicaltrials.gov>: A Study of Brentuximab Vedotin in Adults Age 60 and Above With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL). NCT01716806.
69. 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; Jul 23. [Epub ahead of print].
70. Moskowitz A.J., Schöder 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.
71. <https://www.clinicaltrials.gov>: Brentuximab Vedotin Before Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma. NCT01393717.
72. <https://www.clinicaltrials.gov>: Phase I/II Feasibility Study Combining Brentuximab Vedotin With Second Line Salvage Chemotherapy (DHAP) in Hodgkin Lymphoma Patients. NCT02280993.
73. <https://www.clinicaltrials.gov>: Evaluation Study of Brentuximab Vedotin in Pre-transplant Induction and Consolidation for Relapsed or Refractory HL. NCT02243436.
74. <https://www.clinicaltrials.gov>: Brentuximab Vedotin, Ifosamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (BV-ICE). NCT02227199.
75. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T. i wsp. 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: 1853–1862.
76. Gopal A.K., Bartlett N.L., Forero-Torres A. i wsp. 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: 2328–2334.
77. 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.
78. Moskowitz C.H., Ribrag V., Michot J.M. i wsp. PD-1 Blockade with the Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Preliminary Results from a Phase 1b Study (KEYNOTE-013). *Blood* 2014; 124: abstract 624.
79. Oki Y., Buglio D., Zhang J. i wsp. Immune regulatory effects of panobinostat in patients with Hodgkin lymphoma through modulation of serum cytokine levels and T-cell PD1 expression. *Blood Cancer J.* 2014; 4: e236.
80. Buglio D., Khaskhely N.M., Voo K.S. i wsp. HDAC11 plays an essential role in regulating OX40 ligand expression in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117: 2910–2917.
81. Younes A., Sureda A., Ben-Yehuda D. i wsp. 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: 2197–2203.
82. Oki Y., Fanale M.A., Westin J.R. i wsp. A phase I study of panobinostat in combination with ICE (Ifosamide, Carboplatin and Etoposide) In patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL). *Blood* 2013; 122: 252.
83. Janku F., Oki Y., Falchook G.S. i wsp. Activity of the mTOR inhibitor sirolimus and HDAC inhibitor vorinostat in heavily pretreated refractory Hodgkin lymphoma patients. *ASCO Meeting Abstracts* 2014; 32: 8508.