

# Długotrwała odpowiedź na leczenie brentuksymabem vedotin u pacjenta z nawrotem chłoniaka Hodgkina po auto-HSCT

Long-term response to treatment with brentuximab vedotin in a patient with relapse of Hodgkin lymphoma after auto-HSCT

Edyta Subocz<sup>1</sup>, Janusz Hałka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

<sup>2</sup>Kliniczny Oddział Hematologii, SPZOZ MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii, Olsztyn

## Streszczenie

Standardowym postępowaniem w przypadku opornego na leczenie lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina jest ratunkowa chemioterapia zakończona przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Jednak metoda ta nie zawsze jest skuteczna. W przypadku pacjentów, którzy nie reagują na tę formę leczenia lub u których dochodzi do kolejnego nawrotu, możliwości leczenia są ograniczone. Przed „erą” brentuksymabu vedotin rokowanie u takich chorych było bardzo złe, z 5-letnim całkowitym przeżyciem nieprzekraczającym 30%. Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) może spowodować wyleczenie, ale jego powodzenie jest silnie uzależnione od wcześniejszej dobrej kontroli choroby. Brentuksymab vedotin jest skutecznym leczeniem pomostowym przed allo-HSCT, ponieważ u 34% pacjentów pozwala uzyskać całkowitą remisję. Dodatkowo u części pacjentów, zastosowany w monoterapii bez dodatkowego leczenia konsolidującego, pozwala uzyskać długotrwałe odpowiedzi.

**Słowa kluczowe:** chłoniak Hodgkina, brentuksymab vedotin, długotrwała odpowiedź, przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych

*Hematologia 2019; 10, supl. C: C1–C6*

## Abstract

The standard of care for patients with refractory or relapsed Hodgkin lymphoma is salvage chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation. This method is not always effective, however. For patient who do not respond or those who relapse again treatment opportunities are limited. Before of the brentuximab vedotin "era" the prognosis of such patients was poor, with a 5-year overall survival not exceeding 30%. Allogeneic stem cell transplantation (allo-HSCT) may be curative, but its success is highly dependent on prior good disease control. Brentuximab vedotin can be effective bridging treatment before allo-HSCT because 34% of patients can achieve complete remission. In addition, in some patients, used as monotherapy without additional consolidation treatment allows for long-term responses.

**Key words:** Hodgkin lymphoma, brentuximab vedotin, long-term response, hematopoietic stem cell transplantation

*Hematologia 2019; 10, supl. C: C1–C6*

**Adres do korespondencji:** Edyta Subocz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04–141 Warszawa, tel. 26 181 71 60, faks 26 181 72 64, e-mail: esubocz@wim.mil.pl

## Wprowadzenie

Brentuksymab vedotin (BV) jest koniugatem monoklonalnego przeciwciała skierowanego przeciwko antygenowi CD30 oraz leku cytostaticznego — auristatyny E, która po wnikięciu do komórki upośledza funkcjonowanie wrzeciona kariokinetycznego, prowadząc do apoptozy komórki nowotworowej [1]. W przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) dopuściły stosowanie BV u pacjentów z nawrotem choroby po przeszczepieniu autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) lub po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia, w przypadku gdy auto-HSCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia. Podstawą do rejestracji BV u chorych na HL w tym wskazaniu było międzynarodowe badanie kliniczne II fazy, którego wyniki opublikowano w 2012 roku [2]. Wzięły w nim udział 102 osoby z chorobą oporną lub nawrotową po auto-HSCT. W tej wyjątkowo źle rokującej grupie pacjentów odpowiedź na leczenie (wyrażona jako całkowity odsetek odpowiedzi [ORR, *overall response rate*]) obserwowano u 75% chorych, w tym stwierdzono 34% całkowitych remisji (CR). Mediana czasu odpowiedzi w całej grupie była krótka (ok. 5,6 mies.), ale w grupie pacjentów z CR wynosiła 20,5 miesiąca.

W 2015 roku były znane dalsze losy tych pacjentów, po około 4-letnim okresie obserwacji, a następnie w 2016 roku po okresie ponad 5-letnim [3, 4]. W dłuższej obserwacji wyraźnie polepszały się wyniki leczenia tych pacjentów, którzy w wyniku zastosowania BV uzyskali CR. W tej grupie chorych 3-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby oraz całkowite przeżycie (OS, *overall survival*) wyniosły odpowiednio 58% oraz 73%, zaś w ocenie 5-letniej, odpowiednio, 52% i 64%. Dodatkowo spośród wszystkich pacjentów, którzy uzyskali CR, 38% (13/34) pozostawało w remisji choroby w ponad 5-letniej obserwacji. Co ważne, u 9 z nich nie stosowano żadnego innego leczenia poza BV. U pozostałych 4 przeprowadzono konsolidację allo-HSCT.

Czy to znaczy, że BV zastosowany w monoterapii u osób ze wznową HL po auto-HSCT może powodować trwałą remisję? A jeśli tak, to czy udałoby się scharakteryzować grupę pacjentów, u których jest to możliwe?

## Opis przypadku

Przedstawiany przypadek dotyczy zastosowania BV u pacjentki z nawrotem HL po leczeniu wysokodawkową chemioterapią wspomaganą auto-HSCT.

U 28-letniej kobiety rozpoznania klasycznej postaci HL typu stwardnienia guzkowego (NS, *nodular sclerosis*) dokonano w marcu 2013 roku na podstawie badania histopatologicznego nadobojczykowego węzła chłonnego po prawej stronie. W celu oceny stopnia zaawansowania wykonano klasyczną tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) z dożylnym (*i.v.*, *intravenous*) podaniem środka kontrastowego, stwierdzając pakiet powiększonych węzłów chłonnych w prawej okolicy szyjno-nadobojczykowej o wymiarach przekraczających 10 cm (zmiana *bulky*), drobny węzeł chłonny w lewej okolicy podobojczykowej o średnicy 1,5 cm oraz duży guz śródpiersia spełniający również kryteria *bulky*. Pacjentka nie zgłaszała objawów ogólnych związanych z chorobą. Stopień zaawansowania ustalono jako IIAX.

W leczeniu pierwszej linii zastosowano chemioterapię według schematu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna). Pacjentka otrzymała 6 cykli z dobrą tolerancją leczenia, bez konieczności zmniejszania dawek leków oraz odroczenia terminów podania chemioterapii. Pierwsze badania obrazowe wykonano na zakończenie chemioterapii. Była to klasyczna CT z podaniem środka kontrastowego *i.v.*, która wykazała prawidłowy wymiar obwodowych węzłów chłonnych oraz dwie zmiany resztkowe w śródpiersiu o wymiarach 29 × 59 mm oraz 13 × 37 mm. Chemioterapię uzupełniono o radioterapię na obie okolice szyjno-nadobojczykowe oraz zmiany resztkowe w śródpiersiu dawką 34 Gy/T. Leczenie zakończono w styczniu 2014 roku.

W czerwcu 2014 roku pacjentka zaczęła zgłaszać dolegliwości bólowe odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa, co było powodem wykonania pozytonowej tomografii emisyjnej z fluorodeoksyglukozą (FDG-PET *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*)/CT. Badanie ujawniło obecność dwóch aktywnych metabolicznie ognisk wzmożonego wychwytu FDG zlokalizowanych w kości krzyżowej (punktacja w 5-stopniowej skali Deauville [DS] wynosiła 5) oraz miernie wzmożony metabolizm FDG w zmianie węzłowej śródpiersia o wymiarach 53 × 28 × 89 mm (3 pkt. w DS). Zmiany w kości krzyżowej widoczne były również w CT oraz w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) tej okolicy. W pobra-

nych do badania histopatologicznego wycinkach ze zmian kostnych we wrześniu 2014 roku potwierdzono obecność w zmianach komórek Hodgkina i Reed-Sternberga. Jako leczenie ratunkowe drugiej linii zastosowano chemioterapię według schematu ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna). Po dwóch cyklach takiej chemioterapii w badaniu FDG-PET/CT uzyskano mieszaną odpowiedź na leczenie (regresja zmian kostnych, progresja metaboliczna w zmianie położonej w śródpiersiu oraz nowe aktywne metaboliczne ogniska w węzłach chłonnych nadobojczykowych obustronnie; 4 pkt. w DS).

Zadecydowano o włączeniu chemioterapii trzeciej linii według schematu BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon), co pozwoliło uzyskać całkowitą odpowiedź metaboliczną (CMR, *complete metabolic response*) o punktacji 2 w DS w badaniu FDG-PET/CT wykonanym po dwóch cyklach chemioterapii. Pacjentka otrzymała w sumie cztery cykle leczenia według tego schematu, a po ostatnim, z powodzeniem wykorzystanym jako procedura mobilizująca, uzyskano blisko 5 mln komórek CD34+ /kg mc. W czerwcu 2015 roku przeprowadzono procedurę przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych krwi obwodowej (auto-PBSCT, *autologous peripheral blood stem cell transplantation*). W kondycjonowaniu zastosowano protokół BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan). W wykonanym pod koniec sierpnia 2015 roku badaniu FDG-PET/CT potwierdzono utrzymywanie się CMR (1 pkt. w DS).

W listopadzie 2015 roku chora zgłosiła się z objawami zespołu Hornera, poza tym nie zgłaszała żadnych objawów ogólnych choroby, a w badaniu przedmiotowym stwierdzono jedynie drobną limfadenopatię szyjną o średnicy około 1 cm. Po wykluczeniu przyczyn neurologicznych zespołu Hornera skierowano pacjentkę na badanie FDG-PET/CT, w którym uwidoczono obecność aktywnych metabolicznie węzłów chłonnych szyjnych obustronnie, w klatce piersiowej (w tym zlokalizowanych nad osklepkiem płuca prawego), w jamie brzusznej oraz aktywnych metabolicznie nacieków w prawym płucu (5 pkt. w DS).

Zadecydowano o pobraniu węzła chłonnego z prawej okolicy szyjno-nadobojczykowej (wyjściowo w tej okolicy zmiana o charakterze *bulky*) do badania histopatologicznego, w którym potwierdzono wznowę HL. Komórki nowotworowe wykazywały ekspresję CD30. Po zbadaniu członków rodziny pod kątem zgodności układu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*) i wykazaniu braku dawcy rodzinnego pacjentkę

zakwalifikowano do procedury przeszczepiania allogenicznych krwiotwórczych komórek (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) od dawcy niespokrewnionego i rozpoczęto proces poszukiwania dawcy w marcu 2016 roku.

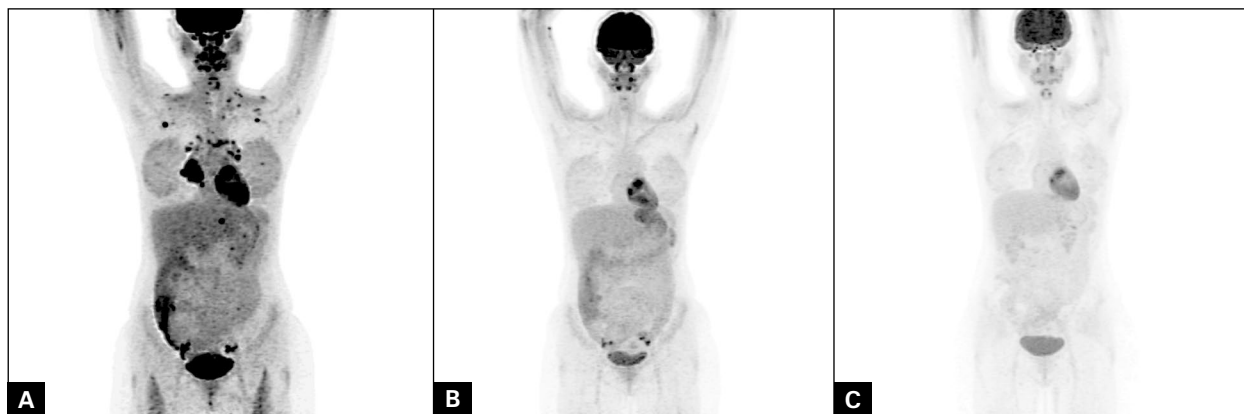
W czerwcu 2016 roku rozpoczęto leczenie za pomocą BV. Był to okres, w którym lek ten stał się dostępny w Polsce w ramach programu lekowego do leczenia chorych na oporne i nawrotowe układowe anaplastyczne chłoniaki z dużych komórek (sALCL, *systemic anaplastic large cell lymphomas*), CD-30+ oraz HL. Bezpośrednio przed włączeniem leczenia ponownie wykonano FDG-PET/CT, by ocenić aktualny stan zaawansowania choroby (w porównaniu z poprzednim badaniem ze stycznia 2016 r. obserwowano cechy progresji choroby, pojawiły się nowe zmiany w węzłach pachowych chłonnych obustronnie) (ryc. 1A).

Już po 2 cyklach leczenia uzyskano CMR (ryc. 1B), która utrzymywała się również w badaniu FDG-PET-CT wykonanym po 8 cyklach leczenia. Chemioterapię kontynuowano do 16 cykli. Ostatni cykl podano w kwietniu 2017. W badaniu FDG-PET/CT wykonanym miesiąc po ostatniej dawce BV nie stwierdzono nieprawidłowości (CMR).

Tolerancja leczenia była dobra, aż do 16. cyklu, po którym wystąpiły objawy polineuropatii czuciowo-ruchowej w 2. stopniu według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), najbardziej nasilone w palcach prawej dłoni oraz w obu stopach z towarzyszącym wzrostem stężenia kinazy kreatyninowej (CK, *creatinine kinase*) do wartości ponad 500 j./l, nasileniem aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) do 280 j./l oraz niewielkim wzrostem aktywności aminotransferaz (< 2,0 × górna granica normy [ULN, *upper limit of normal*]). W kolejnych kilku tygodniach nieprawidłowości laboratoryjne uległy normalizacji. Zmniejszyły się, ale niecałkowicie, objawy polineuropatii. Z tego powodu do dziś pacjentka pozostaje pod opieką neurologiczną. W badaniu elektromiograficznym (EMG) stwierdza się asymetryczną, dystalną, umiarkowanego stopnia polineuropatię czuciowo-ruchową typu aksonalno-demielinizacyjnego.

W marcu 2017 roku znaleziono dla chorej dawcę niespokrewnionego, jednak nie wyraziła ona zgody na procedurę allo-HSCT.

Do czasu powstania niniejszego opracowania, tj. 21 miesięcy po podaniu ostatniej dawki BV oraz 30 miesięcy od stwierdzenia pierwszej obiektywnej odpowiedzi, pacjentka pozostaje w remisji. W lipcu 2017 roku wykonano kontrolne badanie PET (przy braku jakichkolwiek objawów sugerujących nawrót



**Rycina 1A–C.** Obraz pozytonowej tomografii emisyjnej z fluorodeoksyglukozą/tomografii komputerowej (FDG-PET/CT) w płaszczyźnie czołowej ukazujący zakres zmian limfoproliferacyjnych przed rozpoczęciem leczenia brentuksymabem vedotin (BV) — aktywne metabolicznie węzły chłonne szyjne, pachowe, w klatce piersiowej, w jamie brzusznej oraz nacieki w prawym płucu (A). Całkowite wycofanie się zmian po zastosowaniu 2 cykli BV (B) oraz utrzymywanie się całkowitej metabolicznej remisji w badaniu PET/CT wykonanym po kolejnych 24 miesiącach (C)

**Figure 1A–C.** Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) coronal images show the extent of lymphoproliferative changes before initiating brentuximab vedotin (BV) therapy — metabolically active cervical, axillary, chest, abdominal lymph nodes and right lung infiltrations (A). Complete withdrawal of changes after 2 BV cycles (B) and persistence of complete metabolic remission in the PET/CT examination performed after consequent 24 months (C)

choroby) i potwierdzono remisję choroby (CMR, 2 pkt. w DS.; ryc. 1C).

### Omówienie

Opisany przypadek ilustruje typowe wskazanie rejestracyjne do zastosowania BV w przypadku nawrotu HL po auto-HSCT. Przed tak zwaną erą BV rokowanie pacjentów w takiej sytuacji było bardzo złe, z 5-letnim OS nieprzekraczającym 30% [5]. Możliwości leczenia były ograniczone i obejmowały chemioterapię paliatywną, radioterapię oraz metody eksperymentalne, w tym allo-HSCT.

Dzięki procedurze allo-HSCT można wyleczyć niektórych pacjentów, a jej wyniki są silnie powiązane głównie z obecnością lub nie aktywnej choroby przed transplantacją [6, 7]. Procedura allo-HSCT z mieloablacyjnym kondycjonowaniem wiąże się z mniejszym odsetkiem nawrotów, ale jednocześnie z wysoką śmiertelnością około-transplantacyjną. Obiecująca jest procedura ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC [*reduced-intensity conditioning*]-allo-HSCT). Mimo gorszej kontroli choroby (częstsze nawroty) obserwuje się mniejszą śmiertelność niezwiązaną z nawrotem, co przekłada się na dłuższe OS [8]. W metaanalizie wykonanej przez Rashidi i wsp. [9], którą objęto 1850 chorych na HL poddanych różnym formom allo-HSCT, 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu

oraz OS wynosiły odpowiednio 31% oraz 50% [9]. Podsumowując, autorzy tej metaanalizy podkreślają, że wprawdzie z czasem wyniki allo-HSCT wykonanych po 2000 roku uległy poprawie, ale nie obserwuje się widocznego *plateau* przeżycia. To przemawia za potrzebą poprawy aktualnych strategii allo-HSCT lub poszukiwania nowych opcji leczenia dla tej grupy pacjentów.

Przeprowadzone w 2015 roku metaanalizy wykazały, że — w przypadku porównania wyników leczenia z heterogenną populacją historyczną — BV zastosowany w przypadku nawrotu po auto-HSCT może przewyższać inne terapie stosowane w tej sytuacji oraz wiąże się z dłuższą medianą OS [10, 11]. Na podstawie tych informacji wybór drogi leczenia w opisywanym przypadku był zrozumiały. Pacjentka otrzymała 16 cykli BV. Już po 2 cyklach uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (CMR w badaniu PET/CT). Terapia była dobrze tolerowana, nie obserwowano powikłań hematologicznych, leczenie zrealizowano w pełnych dawkach i terminowo. Po ostatnim cyklu wystąpiła polineuropatia czuciowo-ruchowa w stopniu 2. według CTCAE.

Polineuropatia czuciowa była najczęściej zgłaszanym objawem niepożądanym związanym z terapią BV w badaniu rejestracyjnym i wystąpiła u 42% pacjentów (w stopniu 3. wg CTCAE u 8%). Polineuropatię ruchową notowano rzadziej, bo u 11% chorych [2]. Neuropatia zwykle rozwija

się po długotrwałej ekspozycji na lek, z medianą wystąpienia w jakimkolwiek stopniu toksyczności po 12,4 miesiąca, zaś w najczęstszym 2. stopniu toksyczności — po 27,3 miesiąca. Jest to powikłanie w dużej mierze odwracalne; u 88% pacjentów obserwowano ustąpienie lub złagodzenie objawów po zakończonym leczeniu lub zmniejszeniu dawki [4]. Złagodzenie objawów, ale niecałkowite ich ustąpienie obserwuje się też w prezentowanym przypadku. Tym niemniej resztkowa neuropatia nie wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjentki, która wróciła do pracy zawodowej.

Poprawa kontroli choroby przed konsolidującym allo-HSCT przekłada się na wyniki odległe. Brentuksymab vedotin, pozwalający uzyskać 75% obiektywnych odpowiedzi na leczenie, w tym 34% CR, jest wykorzystywany jako pomost do allo-HSCT.

W retrospektywnej analizie francuskiej, która objęła 240 pacjentów z opornym/nawrotowym HL, mediana trwania odpowiedzi na leczenie za pomocą BV była krótka i wyniosła 8,4 miesiąca (mediana obserwacji 16,1 mies.). Czas wolny od progresji wyniósł 6,8 miesiąca i był znacząco dłuższy (18,8 mies.) u osób poddanych jakiejś formie transplantacji po zakończonym leczeniu BV. Autorzy konkludują, że ze względu na krótki czas odpowiedzi na leczenie u pacjentów odpowiadających na leczenie BV wysokodawkową chemioterapię z następowym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych powinno się rozważyć tak szybko jak to możliwe [12].

W omawianym przypadku pacjentka nie wyraziła zgody na allo-HSCT mimo dostępnego zgodnego dawcy niespokrewnionego. W momencie pisania tego opracowania, przez 30 miesięcy od stwierdzenia pierwszej obiektywnej odpowiedzi na leczenie BV, pozostaje w remisji.

Czy zatem w sytuacji uzyskania CR po leczeniu BV w każdym przypadku należy kierować pacjenta na allo-HSCT? W badaniu rejestracyjnym spośród wszystkich pacjentów którzy uzyskali CR (34 pacjentów), 6 poddano konsolidującemu allo-HSCT, zaś 28 nie. Pięcioletnie PFS i OS wynosiły odpowiednio 67% i 83% w porównaniu z 48% i 60%, były więc lepsze w grupie osób poddanych transplantacji konsolidującej. Trzeba mieć jednak na uwadze, że liczebność grupy poddanej allo-HSCT była mała i potrzeba dalszych badań, by dokładniej zidentyfikować pacjentów którzy odniosą największe korzyści z tej formy leczenia [4]. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że spośród 28 pacjentów, którzy uzyskali CR po leczeniu BV i pozostawali pod dalszą obserwacją bez żadnego innego leczenia przeciwnowotworowego, 9 pozostawało w remisji

w ponad 5-letniej obserwacji. Pacjenci ci stanowią około 26% spośród wszystkich, którzy uzyskali CR i 9% spośród wszystkich włączonych do badania. Być może, są to osoby wyleczone dzięki zastosowaniu tylko BV w monoterapii. Autorzy przeanalizowali, czym różnią się oni od pacjentów, którzy także uzyskali CR, ale w 5-letniej obserwacji wystąpił u nich nawrót choroby. Pacjenci z długotrwałą remisją byli młodszy, krócej czekali od rozpoznania lub ostatniego leczenia do rozpoczęcia podawania BV oraz częściej stwierdzano u nich lokalizację pozawęzłową choroby niż u osób, u których czas odpowiedzi na leczenie był krótszy [4].

## Podsumowanie

Rokowanie pacjentów z nawrotem HL po auto-HSCT jest bardzo poważne. Wyniki leczenia tej grupy chorych poprawiły się znacznie w erze dostępności BV. Powszechnie uważa się, że lek ten jest pomostem do allo-HSCT i ze względu na skuteczniejszą od innych metod kontrolę choroby przed transplantacją jego zastosowanie przekłada się na wyniki odległe. U części pacjentów z nawrotem choroby po auto-HSCT, zastosowany w monoterapii bez dodatkowego postępowania konsolidującego, może prowadzić do długotrwałych remisji. Potrzeba jednak dalszych badań w celu lepszego zidentyfikowania zarówno pacjentów, którzy odniosą korzyść z konsolidującej transplantacji, jak i tych, którzy mogliby być wyleczeni samym BV.

## Piśmiennictwo

1. Scott LJ. Brentuximab vedotin: a review in CD30-positive Hodgkin lymphoma. *Drugs*. 2017; 77(4): 435–445, doi: [10.1007/s40265-017-0705-5](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0705-5), indexed in Pubmed: [28190142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190142/).
2. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30(18): 2183–2189, doi: [10.1200/JCO.2011.38.0410](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0410), indexed in Pubmed: [22454421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22454421/).
3. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015; 125(8): 1236–1243, doi: [10.1182/blood-2014-08-595801](https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-595801), indexed in Pubmed: [25533035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25533035/).
4. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016; 128(12): 1562–1566, doi: [10.1182/blood-2016-02-699850](https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-699850).
5. Graf SA, Gopal AK. Treatment of relapsed classical Hodgkin lymphoma in the brentuximab vedotin era. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014; 2014(1): 151–157, doi: [10.1182/asheducation-2014.1.151](https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.151), indexed in Pubmed: [25696848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25696848/).
6. Robinson SP, Sureda A, Canals C, et al. Lymphoma Working Party of the EBMT. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification

- of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*. 2009; 94(2): 230–238, doi: [10.3324/haematol.13441](https://doi.org/10.3324/haematol.13441), indexed in Pubmed: [19066328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19066328/).
7. Holmberg L, Maloney DG. The role of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011; 9(9): 1060–1071, indexed in Pubmed: [21917627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21917627/).
  8. Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2008; 26(3): 455–462, doi: [10.1200/JCO.2007.13.2415](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.2415), indexed in Pubmed: [18086796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086796/).
  9. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(4): 521–528, doi: [10.1038/bmt.2015.332](https://doi.org/10.1038/bmt.2015.332), indexed in Pubmed: [26726948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26726948/).
  10. Bonthapally V, Wu E, Macalalad A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(5): 993–1001, doi: [10.1185/03007995.2015.1030378](https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1030378), indexed in Pubmed: [25772232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772232/).
  11. Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(7): 1377–1389, doi: [10.1185/03007995.2015.1048208](https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1048208), indexed in Pubmed: [25950500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25950500/).
  12. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, et al. Lymphoma Study Association (LYSA). Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. *Haematologica*. 2016; 101(4): 466–473, doi: [10.3324/haematol.2015.134213](https://doi.org/10.3324/haematol.2015.134213), indexed in Pubmed: [26768687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26768687/).