

Konsolidační léčba brentuximab vedotinem u pacientů s relabujícím/refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem po provedení autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk v České republice

Jozef Michalka¹, Zdeněk Král¹, Jana Marková², Ľubica Gahérová², Mária Maco², Vít Procházka³, Andrea Janíková¹, Jan Kořen⁴, Alice Sýkorová⁵, Pavla Štěpánková⁵, Kateřina Steinerová⁶, Lekaa Mohammad⁶, Juraj Ďuraš⁷, Barbora Velacková⁸, Tomáš Doležal⁸, Kateřina Benešová⁴, Marie Lukášová³, Heidi Móciková²

¹Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

²Interní hematologická klinika III. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

⁴I. interní klinika – hematologie, I. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

⁵IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

⁶Hematoonkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

⁷Klinika hematoonkologie Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

⁸Value Outcomes, Prague

Výsledky klinické studie AETHERA ukázaly, že konsolidační terapie brentuximab vedotinem po vysokodávkované chemoterapii a provedení autologní transplantace kmenových hematopoetických buněk významně prodlužuje přežití bez progresu u pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfomem. V této multicentrické retrospektivní analýze sedmi hematologických center České republiky jsme analyzovali klinická data z reálné klinické praxe a výsledky léčby u 39 pacientů léčených konsolidační terapií brentuximab vedotinem od ledna 2015 do prosince 2021. Brentuximab vedotin nebyl nemocným podáván v předchozí léčbě lymfomu a pacienti měli nejméně jeden definovaný rizikový faktor pro další relaps. Medián podaných cyklů brentuximab vedotinu byl 8 (1–16), 82 % pacientů dosáhlo během léčby kompletní remise. Medián sledování byl 28 měsíců, dvouleté přežití bez progresu bylo 66,2 % (95% CI 0,52–0,85) a dvouleté celkové přežití 95 % (95% CI 0,82–1,00). Nejčastějším důvodem ukončení léčby bylo kompletní podání 16 léčebných cyklů (20,5 %), relaps/progrese lymfomu (15,4 %) a stejně tak rozvoj symptomatické periferní neuropatie, která byla v různém stupni závažnosti pozorována u 38,5 % pacientů. Naše data potvrzují deklarovanou účinnost a bezpečnost konsolidační terapie brentuximab vedotinem v reálné klinické praxi.

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, autologní transplantace, konsolidační léčba, brentuximab vedotin.

Brentuximab vedotin consolidation therapy after autologous stem cell transplantation in relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma patients in the Czech Republic

The results from the clinical trial AETHERA showed that consolidation therapy with brentuximab vedotin after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation increases progression free survival in high-risk patients with relapsed/

refractory classic Hodgkin lymphoma. In this multicenter retrospective analysis from seven hematological centers in the Czech republic we have analysed real-life data of 39 patients treated between January 2015 and December 2021. Brentuximab vedotin was not administered in the previous treatment and the patients were at increased risk of subsequent lymphoma relapse with at least one defined risk factor. The median cycles of brentuximab vedotin administered was 8 (1–16), 82 % of the patients achieved complete remission during the treatment. The median follow-up was 28 months, the 2-year progression-free survival and overall survival were 66,2 % (95 % CI 0,52–0,85) and 95 % (95 % CI 0,82–1,00), respectively. The most common reason for treatment discontinuation was completion of 16 cycles administered (20,5 %) relapse/progression of the lymphoma (15,4 %) and symptomatic peripheral neuropathy as well, that was observed in various severity grades in 38,5 % patients overall. Our data have confirmed efficacy and safety of brentuximab vedotin consolidation therapy in the real-life clinical practice.

Key words: Hodgkin lymphoma, autologous transplantation, consolidation therapy, brentuximab vedotin.

Úvod

Až 90 % nemocných s klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL) může být vyléčeno pomocí účinné kombinované léčby první linie založené na chemoterapii a radioterapii, závisí ale i na věku pacientů a pokročilosti onemocnění (1). V případě relapsu nebo refrakterity na režim první linie jsou mladší pacienti (obvykle do 65 let), kteří jsou schopni intenzivní léčby, léčeni některým ze záchranných chemoterapeutických režimů obsahujícím deriváty platiny a/nebo gemcitabinu a jsou směřováni k podání vysokodávkované (HD) chemoterapie s provedením autologní transplantace kmenových hematopoetických buněk (ASCT) s očekávaným 5letým přežitím bez progresu kolem 50 % (2). Jejich prognózu však může ještě zlepšit následné podávání brentuximab vedotinu (BV), který je jedním z mála inovativních léčiv, která se uplatnila v běžné klinické praxi v léčbě nemocných s cHL. Brentuximab vedotin je konjugát monoklonální protilátky anti CD30 s léčivem monometylauristatinem E (MMAE). Po nitrožilním podání se BV naváže na povrchový antigen CD30 nádorových buněk, dojde k jeho endocytóze a intracelulárnímu uvolnění MMAE, které způsobí disrupci mikrotubulární sítě a buněčnou smrt. Dávkování BV je 1,8 mg/kg každé 3 týdny do maximálního počtu 16 cyklů, maximální doporučená jednotlivá dávka je 180 mg (3). Nádorové buňky u cHL silně exprimují CD30 antigen, a proto se u těchto nemocných může BV efektivně využívat i v jiných léčebných schématech (3). Limitací poměrně širokého léčebného využití je však stávající systém úhrad z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro úplnost uvádíme výčet aktuálních indikací pro cHL podle souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC):

- 1) Léčba dospělých pacientů s CD30 pozitivním cHL při zvýšeném riziku relapsu nebo progresu po ASCT.
- 2) Léčba relapsu/refrakterního cHL po provedení ASCT.
- 3) Léčba relapsu/refrakterního cHL po nejmeně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost.
- 4) Léčba dospělých pacientů s dosud neléčeným cHL stadia IV v kombinaci s doxorubicinem, vinblastinem a dakarbazinem (AVD).

Indikace primární konsolidační terapie BV po ASCT je podložena výsledky randomizované multicentrické studie fáze III AETHERA s pacienty ve zvýšeném riziku dalšího relapsu (4). Jedná se o nemocné, kteří mají minimálně dva z těchto rizikových faktorů:

- 1) nemocní s časným relapsem do 12 měsíců od ukončení předchozí terapie nebo nemocní refrakterní vůči první linii léčby,
- 2) nejlepší léčebnou odpovědí na poslední záchrannou terapii byla parciální remise (PR) nebo stabilizace onemocnění (SD),
- 3) přítomnost extranodálního postižení u relapsu před ASCT,
- 4) přítomnost B-symptomů u relapsu před ASCT,
- 5) podání dvou nebo více předchozích linií záchranné léčby.

Aktualizované výsledky studie AETHERA po pěti letech sledování ukazují, že přežití bez progresu (PFS) je u pacientů v rameni s brentuximab vedotinem signifikantně lepší ve srovnání s placebem; 5leté PFS 59 %, resp. 43 %, rozdíl v celkovém přežití (OS) nebyl signifikantní (5).

Na základě dalších retrospektivně analyzovaných patientských souborů pak bylo publikováno několik dalších studií, které vesměs potvrdily očekávaný benefit této léčby v běžné klinické praxi. Soubory nemocných nebyly jednotné, lišily se zastoupením tzv. „high-risk“ pacientů, i předchozí absolvovanou léčbou, a to včetně podávání brentuximab vedotinu v záchranné léčbě ještě před provedením ASCT.

Přehled dat získaných z reálné praxe s komentáři

Akay et al. publikovali výsledky BV konsolidační terapie po ASCT u 75 pacientů, kteří měli alespoň 1 rizikový faktor pro další relaps. Sedmáct pacientů (23 %) dostávalo BV už v rámci záchranné léčby. Plný počet 16 cyklů absolvovalo 56 % pacientů, 8 nemocných zemřelo během doby sledování (follow up, FU) na progresi lymfomu, 2 zemřeli na infekční komplikace. Dvoutleté PFS a OS bylo 68 %, resp. 88 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky (AE) byly neutropenie (27 %) a periferní neuropatie (21 %), závažné AE (st. III a IV) byly popsány u celkem 21 % pacientů. Ukončení podávání BV kvůli AE bylo u 12 pacientů (16 %) (6).

Massaro a kol. prezentovali výsledky léčby 105 pacientů, 84 % bylo vysoce rizikových pro další relaps, 42 nemocných (40 %) mělo v předchozí léčbě BV. Tříleté PFS a OS bylo 63 % resp. 86 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla, podle očekávání, periferní neuropatie (12 %) (7).

Ještě lepší výsledky z reálné praxe byly zaznamenány v práci Marouf et al. z retrospektivní analýzy dat u 115 pacientů, z nichž 95 % bylo ve vysokém riziku dalšího relapsu a až 81 z nich (70 %) bylo předléčených BV v rámci záchranné léčby. Poměrně častý byl výskyt periferní neuropatie (43 %). Dvoutleté

INZERCE

PFS a OS bylo 75 %, resp. 96 %. Dalším důležitým výstupem této analýzy bylo zjištění, že dosažení kompletní metabolické remise (mCR) před provedením ASCT signifikantně zlepšuje i výsledky OS. Pre-transplantační hodnocení PET/CT bylo u 91 % pac. revidováno centrálně a v 82,4 % případů hodnoceno jako negativní (Deauville skóre 1–3), výrazné zastoupení pac. s mCR před ASCT pravděpodobně nejvíc ovlivnilo výsledky PFS a OS (8).

Nejnovější retrospektivní analýza Martinez a kol. u 156 pac. s cHL vysokého rizika rovněž zdůrazňuje prognostický význam dosažení mCR před ASCT. U 36,5 % byl BV součástí záchranné léčby před ASCT, 62 pac. (39,7 %) dostávalo BV v rámci konsolidace po transplantaci, 94 pac. (60,3 %) zůstalo po ASCT ve sledování bez BV. Konsolidace BV signifikantně zlepšila výsledky PFS u PET pozitivních pac. před ASCT, 3leté PFS bylo 72,2 % vs. 43 % ($p = 0,05$) bez BV konsolidace a potvrdila benefit u PET negativních pacientů před ASCT s 3letým PFS 88,8 % vs. 75,2 % ($p = 0,09$) bez BV konsolidace. Bez ohledu na použití BV v záchranné léčbě měli pacienti s BV konsolidací signifikantně lepší výsledky 3letého PFS než pac. bez BV konsolidace (81,2 % vs. 61,2 %; $p = 0,003$) (9).

Pacienti a metody

V sedmi hematologických centrech České republiky jsme retrospektivně analyzovali data u 39 pacientů léčených od ledna 2015 do prosince 2021. Primárním cílem bylo vyhodnocení základních parametrů přežití (PFS a OS) doplněno o statistickou analýzu základních charakteristik nemocných a vyhodnocení toxicity konsolidační léčby BV. Jednalo se o pacienty s cHL léčené HD chemoterapií a ASCT v prvním relapsu lymfomu, kteří měli alespoň jeden rizikový faktor pro další relaps a v předchozím průběhu léčby nedostávali BV. Dávkování BV bylo standardní – 1,8 mg/kg každé 3 týdny – do celkového počtu maximálně 16 cyklů. Hodnocení léčebné odpovědi pomocí PET/CT bylo prováděno dle revidovaných kritérií z r. 2014 (Lugano klasifikace) (10). Toxicita byla hodnocena dle kritérií CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) verze 5.0 (11). Analýza přežití byla vypočítána pomocí metodiky dle Kaplan-Meiera, bodové odhady byly doplněny 95% intervalem spolehlivosti. Doba

do progresu (PFS) byla vypočítána jako doba ode dne 0 transplantace do data relapsu/progrese. Pokud u tato událost nenastala, byla uvedena doba do data poslední návštěvy (FU). Takoví pacienti jsou při zobrazení Kaplan-Meierovy křivky cenzorováni (Graf 1). Celkové přežití (OS) bylo definováno jako doba ode dne 0 ASCT do data úmrtí pacienta. Všechny statistické testy byly spočteny na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Výsledky

Z 39 pacientů bylo 19 mužů a 20 žen, medián věku v době zahájení BV konsolidace byl 37 let (19–65). Nejčastějšími histologickými subtypy cHL byly nodulární skleróza (69 %) a smíšená buněčnost (21 %). Až v 80 % případů se jednalo o nemocné s pokročilým stadiem lymfomu v době stanovení diagnózy. V rámci první linie léčby byl u 59 % pacientů podáván intenzivnější režim eskalovaný BEACOPP. Časný relaps (do 12 měsíců) nebo refrakterita na režim první linie byla rizikovým faktorem u 69 % pacientů. V 31 % případů bylo v rámci záchranné léčby použito dvou různých chemoterapeutických režimů, extranodální postižení bylo popsáno u 46 % nemocných. B-symptomy při relapsu uvádělo 26 % pacientů a nedosažení kompletní remise před transplantací bylo uvedeno až v 64 % případů (Tab. 1, 2). Medián intervalu mezi ASCT a prvním podáním BV byl 55 dnů (26–164), medián počtu absolvovaných cyklů léčby byl 8 (1–16). Celkem 82 % pacientů dosáhlo během konsolidační terapie BV kompletní remise (CR) lymfomu. Kompletních 16 cyklů léčby zvládlo jen 8 pacientů (20,5 %), nejčastějšími důvody předčasného ukončení léčby byl rozvoj významné periferní neuropatie (15, 4 %) a relaps/progrese lymfomu (15,4 %), celkový přehled důvodů ukončení léčby je uveden v tabulce 4. Při mediánu sledování 28 měsíců bylo dvouleté PFS 66,2 % (95% CI 0,52–0,85) a dvouleté OS 95 % (95% CI 0,82–1,00) (Graf 1, 2). Dva pacienti zemřeli, jeden na těžkou bakteriální infekci, druhý na progresi lymfomu 8 měsíců po skončení kompletních 16 cyklů BV. Periferní neuropatie různého stupně závažnosti se vyskytla u 38,5 % pacientů (st. 3 a 4 u 10 %), neutropenie u 28 % pacientů (st. 3 a 4 u 18 %) a respirační infekce u 28,5 % (st. 3 a 4 u 2,6 %).

Diskuze

První zkušenosti s léčbou brentuximab vedotinem v klinické praxi byly získávány u pacientů s relabujícími/refrakterními cHL po provedení autologní transplantace. Výsledky pilotní studie fáze II byly slibné, celková léčebná odpověď 75 %, ovšem medián PFS byl pouze 5,6 měsíců (12) a aktualizované 5leté PFS 22 % a 5leté OS 41 % (13). V současnosti se v této indikaci více používá imunoterapie nivolumabem. Od konsolidační terapie BV po provedení ASCT se očekává zlepšení výsledků léčby druhé linie, což bychom zvlášť zdůraznili u těch nemocných, u kterých nebylo podle PET/CT dosaženo kompletní metabolické remise před transplantací. Za předpokladu další redukce nádorové

Tab. 1. První linie léčby a verifikace relapsu

1. linie	N	%
BEACOPP	23	59,0
ABVD	20	51,3
Jiné	2	5,1
1. linie – léčebná odpověď	N	%
CR	24	61,5
PR	8	20,5
PD	7	17,9
Histologická verifikace relapsu	N	%
Ano	18	46,2
Ne	21	53,8

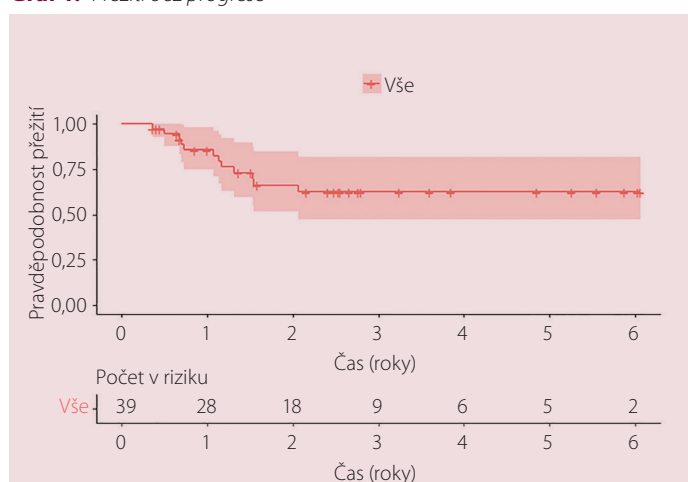
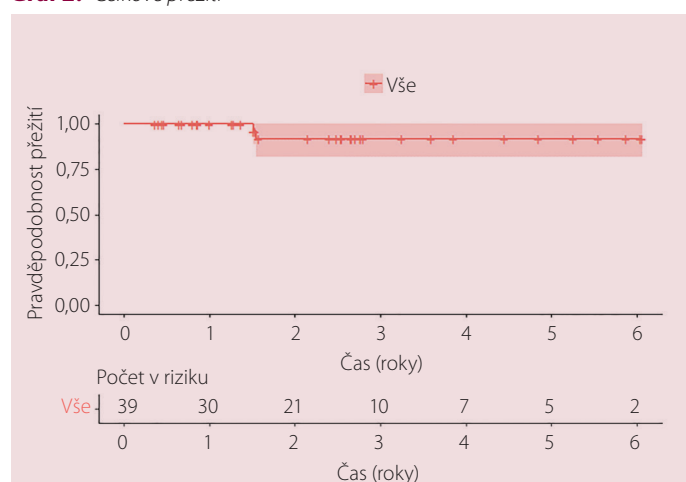
Někteří pacienti dostávali jak BEACOPP, tak ABVD. Eskalovaný BEACOPP (Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone), ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine)

Tab. 2. Rizikové faktory při relapsu

Doba do relapsu/progrese	N	%
Relaps do ≤ 3 měsíce	11	28,2
Období do relapsu 3–12 měsíce	16	41,0
12 měsíců	12	30,8
Extranodální postižení	N	%
Ano	18	46,2
Ne	21	53,8
B symptomy	N	%
Ano	10	25,6
Ne	29	74,4
≥ 2 záchranných linií	N	%
Ano	12	30,8
Ne	27	69,2
Léčebná odpověď před ASCT	N	%
CR	13	33,3
PR	23	59,0
SD	2	5,1
Neuvedeno	1	2,6
Počet rizikových faktorů	N	%
1	7	17,9
2	15	38,5
3	11	28,2
4	6	15,4

Tab. 3. Srovnání publikovaných dat k primární konsolidaci brentuximab vedotinem po ASCT

Brentuximab vedotin (BV) konsolidace po ASCT		AETHERA	Marouf et al. (AMAHRELIS)	Akay et al.	Massaro et al.	Martinez et al.	ČR centra (2015–2021)
		n = 165 (%)	n = 115 (%)	n = 75 (%)	n = 105 (%)	n = 62 (%)	n = 39 (%)
Pre-ASCT BV	Ano	0	81 (70)	17 (22,7)	54 (51)	31 (50)	0
	Ne	165 (100)	34 (30)	58 (77,3)	51 (49)	31 (50)	39 (100)
Léčebná odpověď před ASCT	CR	61 (37)	103 (90)	55 (73,3)	72 (75)	47 (75,8)	13 (33)
	PR	56 (34)	8 (7)	15 (20)	–	14 (22,6)	23 (59)
	SD	46 (28)	3 (3)	5 (6,7)	–	1 (1,6)	2 (5)
	neznámo	2 (1)	1 (1)	–	–	–	1 (3)
Počet cyklů BV konsolidace	medián	15	11	8	10	14	8
PFS		2y PFS 63%	2y PFS 75,3%	2y PFS 67,7%	3y PFS 62%	3y PFS 81,2%	2y PFS 66,2%

Graf 1. Přežití bez progresce**Graf 2.** Celkové přežití

masy po vysokodávkované chemoterapii má konsolidační podání BV reálný potenciál zlikvidovat zbytky přeživších nádorových buněk a významně tím snížit riziko selhání autologní transplantace. Prezentovaný soubor dat z českých center představuje velmi rizikovou podskupinu nemocných s relapsem/refrakterním CHL. Důvodů je hned několik. Proti některým jiným zemím se u nás v první linii léčby pokročilých stadií běžně používá intenzivní režim eskalovaný BEACOPP, který vede k trvalé remisi až u 90% nemocných (14) a v našem souboru byla více než polovina pacientů iniciálně léčeno tímto režimem. Přesto až 69,2% byli nemocní s časným relapsem CHL do 1 roku, nebo s primárně refrakterním onemocněním na režim první linie. Dosažení mCR před ASCT se ukazuje jako možná nejvýznamnější prognostický faktor z hlediska PFS i OS (15), přitom pouze jedna třetina našich pacientů dosáhla mCR před provedením transplantace, to je nejméně ze všech ostatních srovnávaných publikací z reálné klinické praxe. Možným vysvětlením je skutečnost, že na rozdíl od našeho souboru, je v ostatních analýzách významné zastoupení nemocných, kterým byl BV podáván už jako součást potenciálně účinnější

Tab. 4. Důvody ukončení konsolidační léčby brentuximab vedotinem

Důvody ukončení BV	N	%
kompletní dávka, 16 cyklů	8	20,5
symptomatická polyneuropatie	6	15,4
relaps/progrese lymfomu	6	15,4
podezření na relaps/progresi (nepotvrzeno)	3	7,7
respirační infekce, covid-19	3	7,7
non-compliance, rozhodnutí pacienta	3	7,7
alogenní transplantace	2	5,1
neinfekční pneumonitis (vs. poléková, poradiační)	1	2,6
alergický exantém	1	2,6
nespecifikovaná toxicita, intolerance	2	5,1

*u ostatních pac. v době analýzy léčba BV ještě nebyla ukončena

záchranné léčby před ASCT. A nakonec, v našem souboru pouze 20,5% nemocných zvládlo plný počet 16 cyklů BV konsolidace, medián počtu konsolidačních cyklů BV byl pouze 8. Důvody předčasného ukončení byly různé, včetně podezření na relaps/progresi, které se nakonec nepotvrdily (Tab. 4). Přesto všechno jsou výsledky této léčby v českých centrech srovnatelné s dosud publikovanými „real-world“ daty z klinické praxe (Tab. 3) a toto konstatování je velmi povzbudivé zejména pro pacienty, nad kterými visí reálná hrozba selhání ASCT. Dále lze doporučit, že před rozhodnutím o předčasném ukončení léčby je potřeba citlivě zvážit benefit a rizika z toho vy-

plynající a myslet na to, že řada nežádoucích účinků, včetně nejčastější neurotoxicity, může být reverzibilních. Podle křivky PFS lze očekávat, že pacienti, u kterých kompletní remise vydrží 2 roky po ASCT mohou doufat ve vyléčení trvalé. Nemocní jsou tak ušetřeni další náročné, dlouhé a nákladné onkologické léčby, se kterou se většinou i změni původně kurativní záměr v paliativní.

Závěr

Smyslem konsolidační terapie brentuximab vedotinem po HD chemoterapii s ASCT je maximální snaha o vyléčení nemocných

» PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

KONSOLIDAČNÍ LÉČBA BRENTUXIMAB VEDOTINEM U PACIENTŮ S RELABUJÍCÍM/REFRAKTERNÍM KLASICKÝM HODGKINOVÝM LYMFOMEM PO PROVEDENÍ AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE HEMATOPOETICKÝCH KMENOVÝCH BUNĚK V ČESKÉ REPUBLICE

s relapsem/progresí klasického Hodgkinova lymfomu na principu eradikace zbytkové nemoci. Po letech zkušeností z reálné klinické praxe můžeme konstatovat, že tato indikace

brentuximabu naplňuje svůj potenciál a významně zlepšuje vyhlídky pacientů po ASCT na dosažení trvalé remise za cenu přijatelné a obvykle dobře řešitelné toxicity.

MH CZ – DRO (FNOI, 00098892) AZV
NU22-03-00182 from Ministry of Health of the Czech Rep. and research project Cooperatio which are awarded by the Charles University in Prague.

LITERATURA

1. Brice P, DeKerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2021;398:1518-1527.
2. Samara Y, Mei M. Autologous Stem Cell Transplantation in Hodgkin Lymphoma – Latest Advances in the Era of Novel Therapies. *Cancers*. 2022;14:1738.
3. SPC Adcetris. Available from: www.sukl.cz. [online] [cited: 24.03.2023].
4. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. 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(9980):1853-1862.
5. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132:2639-2642.
6. Akay OM, Ozbalak M, Pehlivan M, et al. Brentuximab vedotin consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with high-risk Hodgkin lymphoma: Multicenter retrospective study. *Hematol Oncol*. 2021;39(4):498-505.
7. Massaro F, Pavone V, Stefani PM, et al. Brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma: A Fondazione Italiana Linfomi real-life experience. *Hematol Oncol*. 2022;40(1):31-39.
8. Marouf A, Cottreau AS, Fouquet G, et al. Outcomes of refractory or relapsed Hodgkin lymphoma patients with post autologous stem cell transplantation brentuximab vedotin maintenance: a French multicenter observational cohort study. *Haematologica*. 2022;107(7):1681-1686.
9. Martinez C, de Haro ME, Romero S, et al. Impact of pre-and/or post-autologous stem cell transplantation exposure to brentuximab vedotin on survival outcomes in patients with high-risk Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2023;102:429-437.
10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068.
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
12. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183-2189.
13. 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.
14. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2018;390:2790-2802.
15. Driessen J, Tonino SH, Moskowitz AJ, et al. How to choose first salvage therapy in Hodgkin lymphoma: traditional chemotherapy vs novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021(1):240-246.