

Új lehetőségek a refrakter és relabált Hodgkin-lymphomás betegek kezelésében

Illés Árpád dr. ■ Jóna Ádám dr. ■ Simon Zsófia dr.
Udvardy Miklós dr. ■ Miltényi Zsófia dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen

Bevezetés: A Hodgkin-lymphoma 80–90%-ban gyógyítható, azonban a betegek körülbelül 30%-a relabál, és csak ezeknek a betegeknek a felében érhető el gyógyulás autológ őssejt-transzplantáció alkalmazásával. **Célkitűzés:** 1980. január 1. és 2014. december 31. között kezelt és gondozott Hodgkin-lymphomás betegek túlélési adatainak, a relapsusok gyakoriságának elemzése, az új terápiás lehetőségek bemutatása. **Módszer:** A betegek adatainak retrospektív elemzése. **Eredmények:** Összesen 715 beteget kezelték (382 férfi és 333 nő, átlagéletkoruk a betegség diagnosztizálásakor 38 év). A relabáló betegek aránya a legutolsó időszakban 24,87%-ról 8,04%-ra csökkent. Az elvégzett autológ haemopoeticus transzplantációk száma a relabáló/refrakter betegek között nőtt, 2000-től kezdve 75%-ot ért el. A teljes túlélés szignifikánsan javult; az 5 éves teljes túlélés 1980–1989 között 64,4%, 1990–1999 között 82,4%, 2000–2009 között 88,4%, 2010–2014 között 87,1% volt. A relapsusmentes túlélés nem mutatott szignifikáns változást. **Következtetések:** A kezelési eredmények javultak. A relabáló és refrakter betegeknek az utóbbi évek új kezelési lehetőségei nyújthatnak még több esélyt a gyógyulásra. Orv. Hetil., 2015, 156(45), 1824–1833.

Kulcsszavak: Hodgkin-lymphoma, relapsus, refrakter, kezelés

Novel treatment options in relapsed and refracter Hodgkin lymphomas

Introduction: Hodgkin lymphoma is a curable lymphoma with an 80–90% long-term survival, however, 30% of the patients develop relapse. Only half of relapsed patients can be cured with autologous stem cell transplantation. **Aim:** The aim of the authors was to analyze survival rates and incidence of relapses among Hodgkin lymphoma patients who were treated between January 1, 1980 and December 31, 2014. Novel therapeutic options are also summarized. **Method:** Retrospective analysis of data was performed. **Results:** A total of 715 patients were treated (382 men and 333 women; median age at the time of diagnosis was 38 years). During the studied period the frequency of relapsed patients was reduced from 24.87% to 8.04%. The numbers of autologous stem cell transplantations was increased among refracter/relapsed patients, and 75% of the patients underwent transplantation since 2000. The 5-year overall survival improved significantly (between 1980 and 1989 64.4%, between 1990 and 1999 82.4%, between 2000 and 2009 88.4%, and between 2010 and 2014 87.1%). Relapse-free survival did not change significantly. **Conclusions:** During the study period treatment outcomes improved. For relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients novel treatment options may offer better chance for cure.

Keywords: Hodgkin lymphoma, relapse, refractory, treatment

Illés, Á., Jóna, Á., Simon, Zs., Udvardy, M., Miltényi, Zs. [Novel treatment options in relapsed and refracter Hodgkin lymphomas]. Orv. Hetil., 2015, 156(45), 1824–1833.

(Beérkezett: 2015. július 9.; elfogadva: 2015. szeptember 17.)

Rövidítések

ABVD = adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin;
AHSCT = autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció; allo-
SCT = allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció;

BEACOPP = bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclophosphamid, vincristin, pro-carbazine, prednison; BEAM = carmustin, etoposid, cytarabin és melphalan; BV = brentuximab vedotin; CEP = CCNU, etoposid, prednimustin; COPP = cyclophosphamid, etoposid, prednimustin, pro-carbazine, bleomycin, vincristin, adriamycin, cyclophosphamid, brentuximab vedotin.

mid, vincristin, procarbazin, prednison; COPP/ABV = cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison/adriamycin, bleomycin, vinblastin; CR = komplett remisszió; DHAP = dexamethason, cytarabin, cisplatin; EFS = eseménymentes túlélés; FDA = Food and Drug Administration; GVHD = graft versus host betegség; HDACi = hisztondeacetiláz-gátló; HDT = nagy dózisu kezelés; HL = Hodgkin-lymphoma; HLA = humán leukocita-antigén; IGEV = ifoszfamid, gemcitabin, vinorelbin; MRD = HLA-identikus rokon donor; MUD = nem rokon donor; NRM = nem relapsusból eredő mortalitás; OS = teljes túlélés; ORR = teljes válaszarány; PD = programozott sejthalál; PFS = progressziómentes túlélés; PR = részleges remisszió; RFS = relapsusmentes túlélés; RIC = redukált intenzitású kondicionálás; R/R = relabáló/refrakter; TARC = thymus and activation-regulated chemokine; TRM = transzplantációhoz kapcsolt mortalitás

A Hodgkin-lymphoma napjainkban, köszönhetően a rizikó- és válaszadaptált kezelési módszereknek, 80–90%-ban gyógyítható [1, 2], azonban a betegek körülbelül 20–30%-a relabál az elsődleges kezelést követően, illetve a betegek mintegy 10%-ánál refrakter betegséget észlelünk (a betegség progrediál a kezelés alatt, vagy 90 napon belül az elsődleges kezelést követően). Az ekkor elvégzett, jelenleg standardnak számító, autológ őssejt-transzplantáció is csak a betegek 50%-ában eredményez gyógyulást [3], és a medián teljes túlélés is mindössze 2–2,5 év [4, 5]. Az utóbbi években számos új gyógyszer és módszer vált ismertté és részben elérhetővé, amelyek a jelenleg rossz prognózisra számítható betegeknek is új reményt adhatnak, gyógyulási esélyeiket, túlélésüket növelhetik.

Betegek és módszer

A Debreceni Egyetem, Klinikai Központ Belgyógyászati Intézetében 1980. január 1. és 2014. december 1. között felismert és kezelt 715 Hodgkin-lymphomás (HL-) beteg adatait elemeztük retrospektív módszerrel, évtizedenként történő bontásban. A szövettani altípus meghatározása korábban a Rye-osztályozás [6] szerint, az utóbbi időben pedig a REAL/WHO klasszifikáció [7] alapján történt. Klinikai stádiummeghatározás történt az Ann Arbor-i [8] beosztás és később annak cotswoldsi módosítása alapján [9]. A betegek kezelése mindig az éppen érvényben lévő terápiás protokollok szerint történt (radioterápia, kemoterápia vagy kombinált kezelés). Az elsődleges polikemoterápia kezdetben döntően COPP (cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison), ezt követően COPP/ABV (cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison/adriamycin, bleomycin, vinblastin), majd 1999-től ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) volt. Az ismételt (mentő) kezelésre többségében BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison), DHAP (dexamethason, cytarabin, cisplatin) és CEP (CCNU, etoposid, prednimustin), il-

letve 2010-től IGEV (ifoszfamid, gemcitabin, vinorelbin) polikemoterápiás kezelést alkalmaztunk. Az arra alkalmas betegek nagy dózisu kezelésben (HDT) és autológ haemopoeticus őssejt-transzplantációban (AHSCT) részesültek. Az irradiáció kiterjesztett mezős, mantle, fordított Y vagy (sub)total-nodal kezelés telekobalt készülékkel döntően 40 Gy összdózissal, majd 2000-től lineáris gyorsító használatával, érintett mezős kezelés 30–36 Gy összdózissal.

Az adatok statisztikai feldolgozása SPSS 15.0 programmal történt.

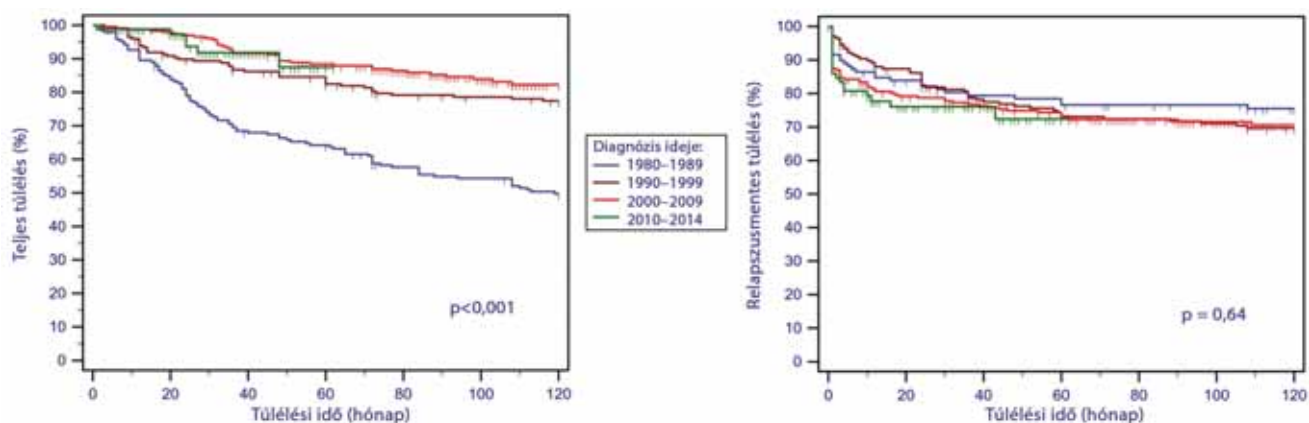
Eredmények

A vizsgált időszakban összesen 715 beteget kezeltünk. A betegek adatait az 1. táblázat tartalmazza. A vizsgált időszakokban (1980–1989, 1990–1999, 2000–2009, 2010–2014) a relabáló betegek száma csökkent (24,87%, 29,65%, 13,56% és 8,04%), a refrakter betegek aránya

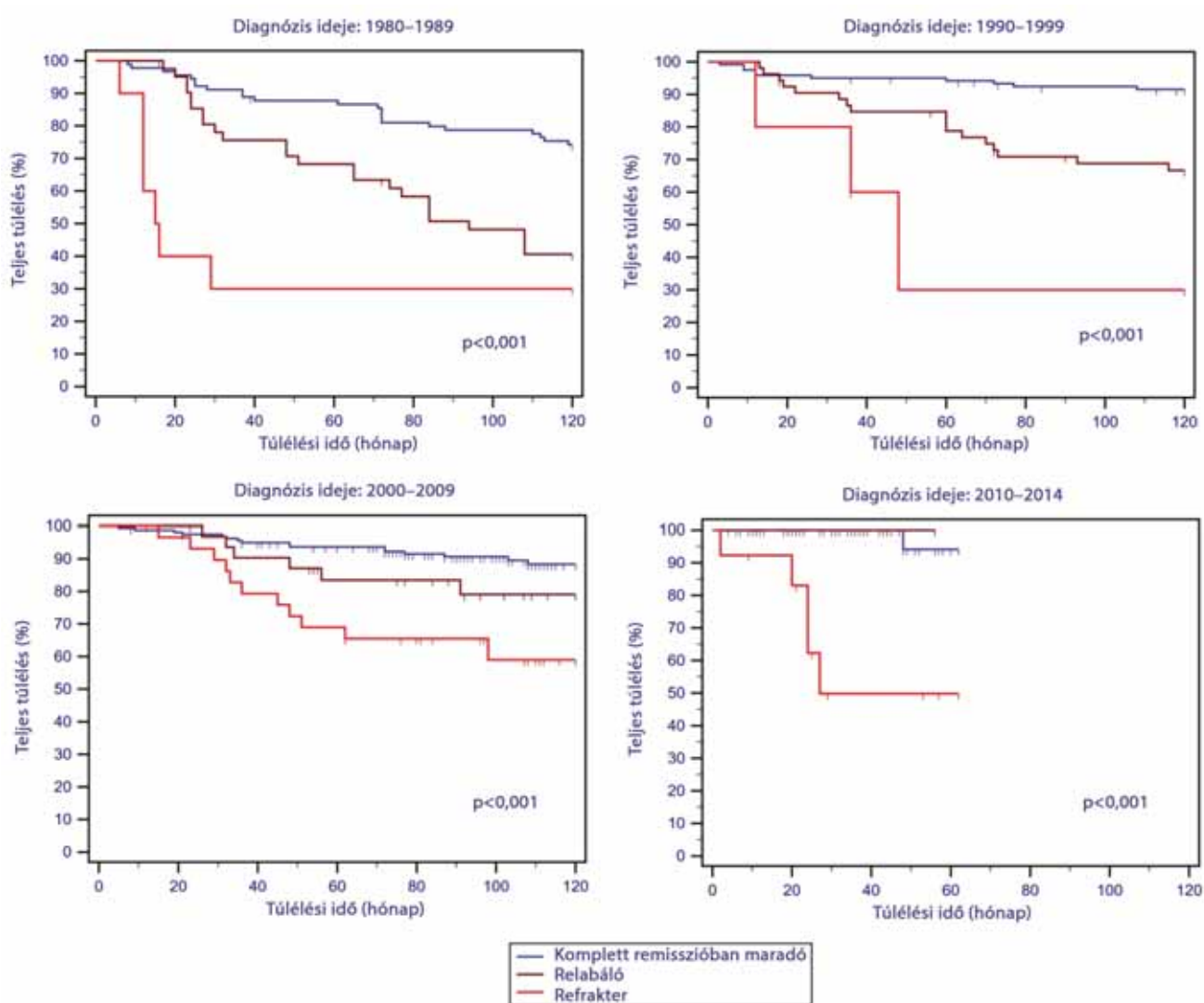
1. táblázat | Hodgkin-lymphomás betegeink klinikai jellemzői

	1980–1989	1990–1999	2000–2009	2010–2014
Betegszám	193	199	236	87
Férfi	109	110	120	43
Nő	84	89	116	44
Korai stádium	62	54	128	50
Előrehaladott stádium	126	128	105	27
B tünetek	96	88	114	48
Első vonalbeli kezelés				
csak KT	85	88	111	53
csak RT	53	16	6	1
KMT	23	76	118	32
egyéb	32	19	1	1
Relapsus (%)	48 (24,87%)	59 (29,65%)	32 (13,56%)	7 (8,04%)
Refrakter (%)	10 (5,18%)	5 (2,51%)	30 (12,71%)	13 (14,94%)
AHSCT	0	4	46	15
Él	22 (11,4%)	69 (34,67%)	147 (62,28%)	72 (82,75%)
Meghalt	121 (62,7%)	65 (32,66%)	36 (15,26%)	6 (6,91%)
LFU	50 (25,9%)	65 (32,66%)	53 (22,46%)	9 (10,34%)
Median követési idő (hónap)	107 (1–334)	175 (3–312)	99 (2–183)	30 (1–114)

AHSCT = autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció; KMT = kombinált kezelés (kemo- és sugárkezelés); KT = kemoterápia; LFU = lost follow-up (követésből elvesztett); RT = sugárterápia.



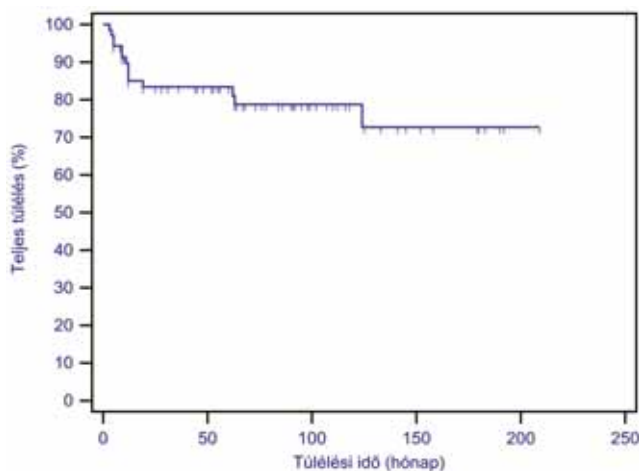
1. ábra | Hodgkin-lymphomás betegek teljes és relapsusmentes túlélése



2. ábra | Hodgkin-lymphomás betegek teljes és relapsusmentes túlélése az elsődleges kezelésre történő reakció függvényében

növekedett (5,18%, 2,51%, 12,71% és 14,94%). AHSCT először 1990–1999 között történt a relabáló/refrakter (R/R) betegek 6,25%-ában, az elkövetkező időszakokban az R/R betegek 74,2%-ában, majd 75%-ában. Míg a

követés során 1980–1989 között a betegek 25,9%-át veszítettük szem elől, addig 2010–2014 között csak a betegek 10,34%-áról nincsen további információnk. A teljes túlélés fokozatosan, szignifikánsan javult (1. ábra), az



3. ábra Autológ haemopoeticus transzplantáción átesett betegek (n = 71) teljes túlélése

5, illetve 10 éves teljes túlélés (OS) 1980–1989 között 64,4% és 49,4%, 1990–1999 között 82,4% és 76,9%, 2000–2009 között 88,4% és 82,3%, 2010–2014 között az 5 éves OS 87,1%, a csoportok túlélése közötti különbség szignifikáns ($p < 0,001$). A relapsusmentes túlélés (RFS) szignifikáns változást nem mutatott (1. ábra), az 5, illetve 10 éves RFS 1980–1989 között 75,9% és 72,6%, 1990–1999 között 73,1% és 69%, 2000–2009 között 73,5% és 70,9%, 2010–2014 között az 5 éves RFS 73,3% ($p = 0,604$), és az is látható, hogy a betegek döntő többsége az első vonalbeli kezelést követő egy éven belül esik vissza vagy progrediál. Relabáló/refrakter (R/R) betegeink teljes túlélése javult az elmúlt évtizedekben (2. ábra), transzplantált betegeink ötéves túlélése 83,5% (3. ábra).

Megbeszélés

Betegeink között az OS javulása részben az ABVD-kezelés első vonalban történő alkalmazásának, a szupportív lehetőségek bővülésének és újabban a válaszadaptált kezeléseknél köszönhető, hiszen az interim PET/CT vizsgálat során észlelt nem megfelelő válasz alapján hamarabb történhet kezelésmódosítás. Másrészt az egyre hatékonyabb mentő kezelések és az AH SCT alkalmazása is tovább növeli a teljes túlélést. Új, célzottabb, első vonalbeli kezelés hiányában az RFS jelenleg nem mutat változást. A refrakter betegek nagyobb aránya részben a refrakteritás fogalmának pontosabb meghatározásának, illetve részben ez is az interim PET/CT vizsgálatok elterjedésének, így a kezelésre történő reagálás korábbi, pontosabb le mérésének köszönhető.

Relabáló/refrakter (R/R) betegeinknél, az irodalmi adatoknak megfelelően, az 1990-es évek óta alkalmazuk az AH SCT-t, ennek köszönhetően javult a teljes túlélés ebben a betegcsoportban. Transzplantált betegeink túlélése (83,5%) az irodalmi adatokhoz képest jobb. Ebben szerepe lehet a PET/CT vizsgálatok elterjedésének,

amely nemcsak a staging során segít a pontosabb stádiummeghatározásban, hanem a kezelésre történő reagálás le mérésére is alkalmas. Amennyiben az első vonalbeli kezelés közben, illetve a kezelés befejezését követően elvégzett vizsgálat negatív, úgy a beteg hosszú távú esélyei jók, relapsus ritkán, kevesebb mint a betegek 10%-ában alakul ki [10]. A vizsgálat pozitív prediktív értéke azonban nem elég nagy, így pozitív eredmény esetén a betegek szoros követése, szükség esetén ismételt biopszia, illetve különböző biológiai prognosztikai markerek (lymphocyt/monocyt arány, thymus and activation-regulated chemokine [TARC]) segít(het) az esetleges relapsus korai felismerésében és kezelésében. A PET/CT vizsgálatok alkalmazásának köszönhetően az elsődleges kezelésre refrakter, illetve relabáló betegek korábban felismerésre kerülnek, így a korán elvégzett AH SCT jobb túlélési esélyt jelenthet. Amennyiben a beteg nem alkalmas a transzplantációra vagy ezt követően relabál, a terápia lehetőségeink az utóbbi évekig igen korlátozottak voltak, a csak off-label indikációban elérhető mentő protokollok (ESHAP, MINE, IGEV, ICE, GVD stb.) mellett, lokális relapsusokban az érintett mezős irradiációra, illetve előrehaladott betegségben ultimium refugiumként akár kiterjesztett mezős irradiációra is szükség lehetett, kevés sikerrel és sok szövődménnyel. Az utóbbi öt évben egyre több, új, célzott kezelési mód van elterjedőben, amelynek hatására az ebben az időszakban kezelt relabáló betegeink túlélési eredményei javultak.

Az ismételt relabáló, illetve refrakter betegek kezelése nagy kihívást jelent, hiszen döntő többségében fiatalok, munkaképesek, így meggyógyításuk a cél, amelynek eléréséhez intenzív kutatások folynak.

Autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció

Az 1990-es évektől terjedt el az AH SCT alkalmazása R/R betegeknél, amely addig a jelentős, transzplantációhoz kapcsolt mortalitás (TRM) miatt nem volt általánosan elfogadott. A TRM csökkenésével (3–4%), amely randomizált vizsgálatok alapján a korszerűbb szupportív kezeléseknél, a perifériás haemopoeticus őssejtek használatának és az AH SCT korábbi alkalmazásának köszönhető [11]. Az AH SCT vált az R/R HL-betegek standard kezelésévé, azonban a betegek egy részében nem indikálható életkoruk, társbetegségeik miatt, vagy mert az alapbetegség a mentő kezelése mellett is progrediál [12]. A betegek felében az AH SCT még ma sem jelent tartós gyógyulást, így számos vizsgálat történt az AH SCT eredményeinek javítására. Hasonlóan a betegek diagnózisakor meghatározott rizikóbesorolásához, vizsgálták, hogy mely klinikai tényezők határozzák/határozhatják meg az AH SCT sikerességét [11].

Prognosztikai tényező

Igazolták, hogy a kemorefrakteritás és a nem megfelelő válasz a transzplantációt megelőző mentő kezelésre a legfontosabb, progressziómentes túlélést (PFS) kedvezően

zótlenül befolyásoló prognosztikai tényező [13]. A primeren kemorefrakter betegek túlélése még rosszabb, különösen, ha extranodalis vagy bulky betegség, vagy B tünet észlelhető [14, 15].

Hasonlóan az első vonalbeli kezelésnél alkalmazott interim PET/CT vizsgálatokhoz, a transzplantáció előtt elvégzett, a mentő kezelés hatékonyságának lemerésében is kiemelt jelentőségű a PET/CT vizsgálat, hiszen fontos prediktív tényező a transzplantáció sikeressége, illetve a hosszú távú túlélés szempontjából. *Samaras és mtsai* vizsgálata alapján bár nem szignifikáns mértékben, de a transzplantáció előtt PET-pozitív betegek eseménymentes és teljes túlélése is rosszabb, mint a PET-negatív betegeké [16]. Míg a transzplantáció előtt PET-pozitív betegek PFS-e 28,6–33%, addig a PET-negatív betegeké 75–80% (5/18–21), így úgy tűnik, hogy a transzplantáció előtti elvárások közé már a PET-negativitás (Deauville-score <4) is hozzátartozik, nemcsak a mentő kezelésre történő kemoszenzitivitás/reagálás, a tumorméret megfelelő csökkenése/remisszió mértéke (CR vagy PR) és az elérhető/mobilizálható őssejt [13].

Kondicionáló kezelések

Az 1980-as évek óta a BEAM (carmustin, etoposid, cytarabin és melphalan) a standardnak számító kondicionáló kezelés. A BEAM-nál hatékonyabb és kevésbé toxikus busulfanalapú kondicionáló kezelést keresve *Nieto és mtsai* a busulfan-melphalan, a gemcitabin-busulfan-melphalan és a BEAM-kezelések hatékonyságát hasonlították össze. A leghatékonyabbnak a gemcitabin-busulfan-melphalan bizonyult, az eseménymentes túlélés (EFS) 87%, a teljes túlélés (OS) pedig 82% volt [17]. Történtek vizsgálatok a carmustin helyett nagy dózisú bendamustin, fotemustin alkalmazásával, de a kis betegszám (15, illetve 20 HL-beteg) miatt még nem értékelhetők egyértelműen [18, 19]. Thiotepa, etoposid és carboplatin kondicionáló kezeléssel is vannak eredmények, 58 beteg esetében az 5 éves OS 77,6% volt [20]. A thiotepás kondicionálás alkalmazása főleg azoknál a betegeknél jön szóba, akik a transzplantáció időpontjában nem tumormentesek.

A nemzetközileg elfogadottnak megfelelően betegeinknél BEAM-kondicionálást alkalmazunk, hét betegnél már brentuximab vedotin kiegészítéssel. Teljestest-irradiációt egy – a korábbi mentő kezelésekre teljesen kemorefrakter – betegnél alkalmaztunk. Tapasztalataink alapján is azoknak a betegeknek, akik nem komplett remisszióban kerülnek transzplantációra, rosszabb a teljes és progressziómentes túlélésük, továbbá a transzplantációt követően további kiegészítő kezelésre szorulnak (sugárkezelés, brentuximab vedotin).

Allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció

Az AHSCT után relabáló betegek prognózisa rendkívül rossz, a medián túlélés a transzplantációt követő relapsustól 12–29 hónap [4, 15, 21], kezelésük nem megol-

dott. Jelenleg az allogén transzplantáció is csak ritkán hoz gyógyulást az AHSCT után relabáló betegeknek [22, 23, 24], azonban a betegek egy része az elérhető kezelésekre refrakter, így nem is alkalmasak transzplantációra, vagy rokon donor hiányában évekig tart a megfelelő nem rokon donor keresése. Ezekben az esetekben a jelenleg már a Food and Drug Administration (FDA) által elfogadott brentuximabkezelés jelenthet áthidaló megoldást az allogén transzplantációig (allo-SCT), illetve a megfelelő remisszió kialakulásában.

Kockázati tényezők

Az allo-SCT sikerességét meghatározó klinikai tényezők keresése során *Robinson és mtsai* 285 beteget vizsgáltak retrospektív módszerrel. Eredményeik alapján hosszabb teljes túlélésre azok a betegek számíthatnak, akiknek a betegsége kemoszenzitív, jó általános állapotúak, CR-t értek el az allo-SCT előtt, viszont az AHSCT után 6 hónapon belül relabálók rosszabb PFS-re számíthatnak [25].

Kondicionáló kezelés

Sureda és mtsai vizsgálata alapján egyértelművé vált, hogy a redukált intenzitású kondicionáló (RIC) kezeléssel végzett allogén transzplantáció kedvezőbb, mint a myeloablatív kondicionálással végzett, mivel az NRM gyakoribb volt (23% vs. 46%) azoknál, akik myeloablatív kondicionálást kaptak, és különösen gyakori volt azoknál, akiknél korábban AHSCT-t végeztek és myeloablatív kondicionálást kaptak. Az eredmények így is rendkívül szerények mindkét csoportban, bár az 5 éves OS szignifikánsan jobb volt a RIC-csoportban (28% vs. 22%, $p = 0,04$), és a PFS is kedvezőbb volt (20% vs. 18%, $p = 0,07$) (7/39) [26]. Hasonlóan az AHSCT-t megelőző kondicionáló kezelések alkalmazásának értékeléséhez, az allo-SCT előtt alkalmazandó RIC-kezelések összehasonlító, prospektív vizsgálata szintén hiányzik, döntően a helyi szokásoknak megfelelő [26].

A HLA-identikus rokon donor (MRD) grafthasználata a standard, az NRM ilyenkor körülbelül 10%, amennyiben nincs rokon donor, úgy idegen donor (MUD) keresése szükséges, még akkor is, ha az NRM ezekben az esetekben már 28% [27].

Összességében azonban az allogén transzplantáció ezekben a formákban nem elég jó megoldás, így mindenképpen szükséges más kezelési lehetőségeket keresni.

Haploidentikus allogén őssejt-transzplantáció

A jelentős NRM és a szerény túlélés miatt az idegen donoros transzplantáció nem elég jó lehetőség. Újabb vizsgálatok alapján a haploidentikus családi donor alkalmazása is kedvező eredményekkel alkalmazható. *Burroughs és mtsai* összehasonlították az MRD, MUD és haploidentikus donorok transzplantációjával elért eredményeket, és azt találták, hogy a PFS, az NRM és a relapsusarány szignifikánsan alacsonyabb volt a haploidentikus

donor alkalmazása esetén, és az akut és krónikus GVHD incidenciája is alacsony volt [28]. *Raiola és mtsai* 26 cHL-es betegnél végeztek haploidentikus transzplantációt, amelynek időpontjában a betegek 65%-ánál aktív betegség volt észlelhető. A 24 hónapos medián követési időnél 21 beteg élt, közülük 20 beteg remisszióban volt. A PFS 63%, az OS 77%, a relapsusarány 31% és az NRM 4% volt, és szintén alacsony volt az akut és krónikus GVHD gyakorisága [29]. *Gayoso és mtsai* 29 HL-es betegnél végeztek haploidentikus transzplantációt, a betegek 72%-ánál a betegség aktív volt (PET-pozitív) a transzplantáció elvégzésekor. Akut GVHD a betegek 25%-ában, krónikus GVHD mindössze 3 betegnél volt észlelhető. A 9 hónapos medián követésnél a betegek 59%-a élt, és komplett remisszióban volt [30]. Ezen vizsgálatok eredményei biztatóak, hiszen egyrészt a könnyebben elérhető donorok alkalmazásával, másrészt akár kemorefrakter betegség esetén is az allogén transzplantáció reális terápiás mód lehet az AHSCT után relabáló, rossz prognózisú betegeknek, azonban nagyobb, prospektív vizsgálatok szükségesek ennek igazolására. A haploidentikus transzplantáció után korán alkalmazott nagy dózisú cyclophosphamidkezelés pedig segíthet az alloreaktív donor és saját T-sejtek elpusztításában, ezáltal csökken a GVHD és a graftrejekció incidenciája, viszont nem befolyásolja a megtapadást a haemopoeticus őssejtek cyclophosphamiddal szembeni enzimikus rezisztenciája miatt (feltehetően, mert ezek a sejtek nem osztódnak) [28]. Egy betegünkönél történt allogén transzplantáció, sajnos eredménytelenül, egy betegnél már a donorkeresés is sikertelen volt. Jelenleg egy betegünk vár haploidentikus transzplantációra.

Új kezelési módszerek

Allo-SCT után a betegeknek esetleg csak mintegy negyede gyógyul meg, a betegek döntő többségében progresszív betegség észlelhető, akiknek kevesebb, mint fele él 3 évig [11]. Így sürgető olyan új kezelési módok találása, alkalmazása, amellyel ez a nagyon rossz prognózisú betegcsoport is kezelhető lenne.

Brentuximab vedotin

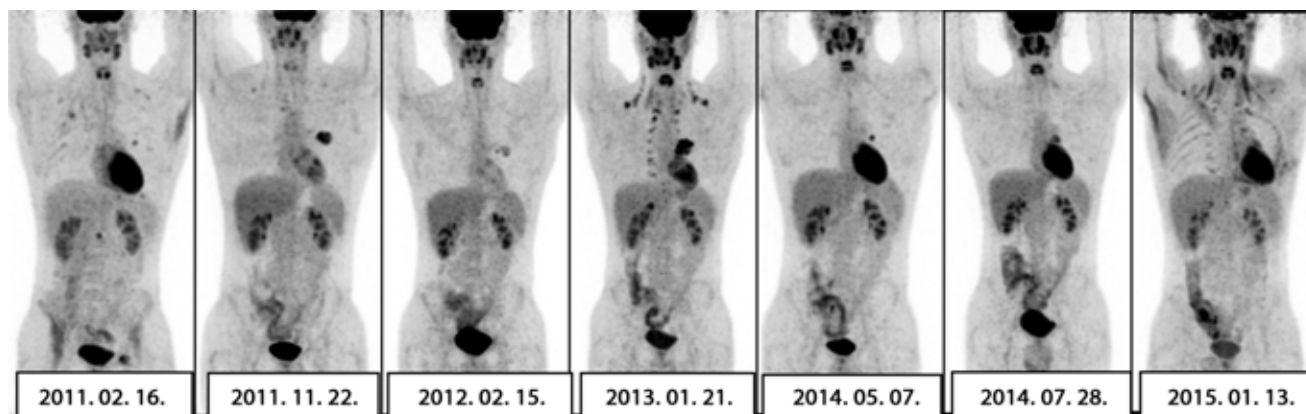
A brentuximab vedotin (BV) egy anti-CD30 antitest és a monomethyl auristatin E konjugátuma, amely tubulinpolimerizációt gátol. Az FDA 2011-ben fogadta el AHSCT-t követően relabáló vagy legalább két megelőző polikemoterápia terápiás sikertelensége esetén klasszikus Hodgkin-lymphomában, illetve szisztémás anaplasztikus nagy sejt lymphomában legalább egy polikemoterápiás kezelés sikertelensége esetén. Számos klinikai tanulmány és megfigyelés [31] 56–72%-os ORR, illetve 17–38%-os CR-arányt igazolt relabáló vagy refrakter betegeknél. Jelenleg is futó tanulmányok AHSCT után relabáló betegeknél, illetve „bridging” terápiaként AHSCT-ig vagy allogén transzplantációig is vizsgálják. A BV új salvage kezelés lehet AHSCT után, hiszen a válaszányok leg-

alább olyanok, mint a hagyományos mentő kemoterápiáké (DHAP, ICE, IGEV, GVD), mellékhatásprofilja viszont kedvezőbb és biztonságosabb. Az viszont még nyitott kérdés, hogy a BV helyettesítheti-e ezeket a kemoterápiákat vagy akár az AHSCT-t is. Az AHSCT-re a hagyományos terápiás módszerek mellett még nem alkalmas betegek kezelésére viszont egyértelműen javasolt a beteg transzplantációra alkalmas állapotának eléréséhez. Jelenleg már azon nagy rizikójú betegeknek, akiknek refrakter a betegsége, 12 hónapon belüli relapsus vagy 12 hónapon túli extranodalis érintettséggel járó relapsus miatt történt AHSCT, a transzplantáció után egy évig brentuximab vedotin fenntartó kezelés javasolható [32]. A BV jól tolerálható, ambuláns formában használható. Leggyakoribb mellékhatásai leginkább grade I–II. fokozatúak: hányinger, hányás, hasmenés, fatigue, pyrexia, arthralgia, myalgia, pruritus, alopecia és neutropenia. Legjelentősebb, a betegek 22–73%-ában [31] észlelhető mellékhatásai a neutropenia és a szenzoros perifériás neuropathia, de ezek döntő többségben kezelhetőek.

Betegeink közül eddig kilencen kaptak klinikai vizsgálat keretében első vonalban brentuximabkezelést, négyen fenntartó kezelésként AHSCT-t követően. Relapsus esetén önállóan (4. ábra) vagy rituximabbal és bendamustinnal kombinálva öt betegnél alkalmaztuk (5. ábra), közülük két beteg van életben a transzplantációt követő 12 hónappal, a többiekét, sajnos, elvesztettük. Mellékhatásai közül leggyakrabban a neutropeniával találkozunk, perifériás neuropathia mindössze három esetben volt igazolható. Jelenleg klinikai vizsgálaton kívül egyedi méltányossági engedéllyel elérhető az FDA által elfogadott indikációban, eddig 10 betegnél tudtuk így alkalmazni.

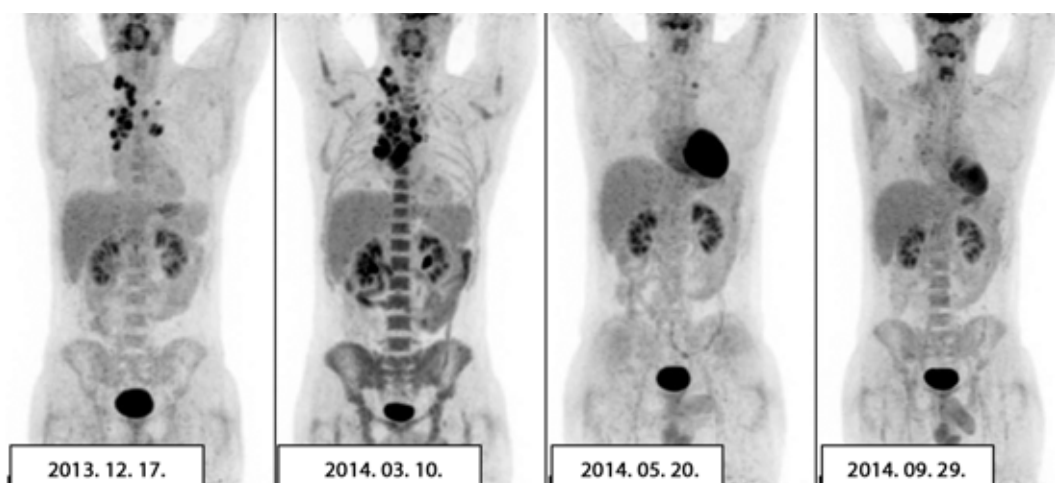
Bendamustin

A bendamustin az alkilálószerrel és a purinanalógokkal is szerkezeti hasonlóságot mutat, de sem in vitro, sem in vivo nem mutat keresztrezisztenciát [33]. Hatásmechanizmusa kettős, mivel apoptózist indukál a p53-dependens alkiláló aktivitásán keresztül, illetve DNS-károsító, ami erőteljesebb és hosszabban tartó, mint más alkilálószerké [34]. Relabáló és refrakter HL-ben több vizsgálat igazolta hatékonyságát [35, 36, 37], a bendamustint 120 mg/m² dózisban 2 napig, 28 naponta alkalmazva. Az ORR 53 és 78%, a CR 33 és 29% volt [36, 37]. A leggyakoribb grade 3 vagy súlyosabb mellékhatások a thrombocytopenia (20%), az anaemia (14%) és az infekciók (14%) voltak [36]. Kombinációs kezelésként a BV és a bendamustin együttes alkalmazása is felmerül, egymástól eltérő hatásmechanizmusuk, kedvező mellékhatásprofiljuk alapján AHSCT után relabáló betegeknél [38]. *LaCasce és mtsai* 34 betegben alkalmazták a BV és bendamustin kombinációját [38], az ORR 94%, a CR 82% volt, a leggyakoribb mellékhatás az infúziós szövődmény.



4. ábra

Nodular sclerosis altípusú Hodgkin-lymphoma, kezdetben IV/BE stádium. Refrakteritás miatt AHSCT (2010. augusztus 9.) történt, majd a követés során a bal tüdőben jelent meg metabolikusan aktív nodulus (2011. november 22.), amely átmenetileg regrediált, majd ismét növekedett (2013. január 21.), ekkor biopszia történt, amely az alaptergő relapsusát igazolta. Tizenhat ciklus brentuximabkezelés után remisszió, majd ismét relapsus (2014. május 7.), így – figyelembe véve, hogy más lokalizációban érintettség nincs – műtéti eltávolítás történt, a folyamat kiterjedtsége miatt bal oldali pulmonectomia. Azóta remisszióban van



5. ábra

Nodular sclerosis altípusú Hodgkin-lymphoma, kezdetben II/BX stádium. Relapsus (2013. december 17.) miatt először 2 ciklus DHAP, majd progresszió (2014. március 10.) miatt 2 ciklus brentuximab vedotin-rituximab-bendamustin kezelés, amely után komplett remisszióban (2014. május 20.) sikeres autológ őssejt-transzplantáció történt, azóta is remisszióban van

Rituximab

A rituximab a CD20 elleni monoklonális antitest, amelynek helye lehet a relabáló és refrakter HL kezelésében, egyrészt a mikrokörnyezetben megtalálható CD20-pozitív sejtek elpusztításával, amelyek a tumorsejtek túlélés szempontjából kiemelkedő jelentőséggel bírnak, másrészt a HL-es őssejtek pusztításával. Alkalmazása a CD20-pozitív nodularis lymphocytá predománns HL-ben is javasolt, bár így hazánkban off-label indikációban érhető csak el.

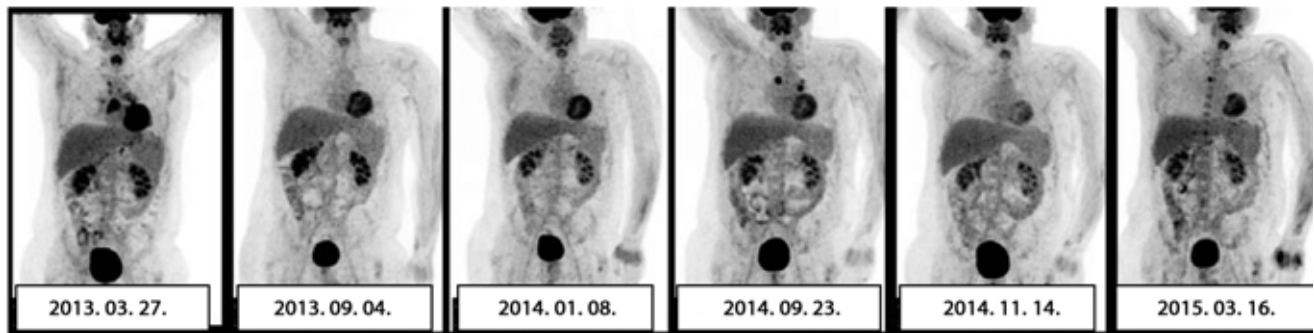
In vitro megfigyelések alapján szinergizmus lehet a bendamustin és rituximab között [39], ez alapján e két szer kombinációja javíthatja az eredményeket.

Rituximab-bendamustin kezelést három betegünk kapott hat ciklusban, kettőnél komplett remisszió alakult ki, s egyiküknél ismételten alkalmazva hat ciklusban újból remisszió volt átmenetileg elérhető (6. ábra). Súlyo-

san előkezelt betegeknél kedvező mellékhatásprofilja miatt is javasolt lehet alkalmazása, illetve a mentő, közép-dózisú kezelésre nem reagáló esetekben.

PD1-gátlók

A programozott sejthalál (PD-1) fehérje a T-sejt mediálta immunválasz szabályozásában vesz részt. A PD-ligand-1 és -2 kötődése a PD-1-jelátvitelt indítja el és a T-sejt-aktiváció és -proliferáció átmeneti gátlását okozza. A PD-1-gátló antitestek az immunválaszt erősítik szolid tumorokban (például melanoma, nem kisesejtes tüdőrák, ovarium stb. [40]), és előzetes adatok alapján bizonyos hematológiai daganatokban is hatásosak lehetnek [40]. Ismert tény, hogy a klasszikus HL-ben a tumortömeg igen kis részét (1–5%) teszi ki a daganatos Reed–Sternberg-sejt, döntően mikrokörnyezeti sejtek alkotják, ame-



6. ábra

Nodular sclerosis altípusú Hodgkin-lymphoma, kezdetben III/B stádium. AHSCT utáni (2013. március 27.) relapsus miatt 6 ciklus rituximab-bendamustin kezelés, amelyre komplett remisszió alakult ki, majd ismét relapsus (2014. szeptember 23.) miatt újabb 6 ciklus rituximab-bendamustin kezelés, amely átmenetileg hatásos volt (2014. november 14. komplett remisszió), majd újabb relapsus (2015. március 16.), amely miatt mediastinális érintett mezős irradiáció történt

lyekben a 9p24.1 kromoszóma eltérése egy visszatérő genetikai eltérés az NS altípusú HL-ben, amely a PD-1 ligandok overexpressziójához vezet. Továbbá az EBV-fertőzés is növeli a PD-1 ligandok expresszióját, így az EBV+HL-es betegeknél is fokozott expressziót észlelhetünk [40]. A nivolumab egy teljesen humán monoklonális IgG₄ antitest a PD-1 ellen. Huszonhárom HL-es betegnél alkalmazva, az ORR 87% (korábbi AHSCT és BV-kezelés utáni 15 beteg), 100% (BV-kezelés utáni 3 beteg), 80% (AHSCT utáni 5 beteg), a CR aránya sorrendben 7%, nincs adat, 60%. A PFS 24 hétnél 86% volt a teljes beteganyagban. A mellékhatások a szolid tumorokban észleltékhez hasonlóak voltak (pruritus, kiütések és hasmenés, ritkábban pneumonitis, colitis, hepatitis stb.), többségükben grade 1–2 súlyosságúak [40].

A másik PD1-gátló, a pemrolizumab, amellyel 15 beteget kezeltek fázis Ib vizsgálatban [41], az ORR 53% volt, a CR 20% 12 hét után. Egyelőre azonban csak klinikai tanulmányokban érhető el.

Egyéb új lehetőségek

A hisztondeacetiláz-gátlók (HDACi) a hiszton poszttranszkripció változásai/módosításai (metiláció, acetiláció, foszforiláció) számos folyamatot, így a génexpressziót, a DNS repair folyamatát stb. szabályozzák. Terápiás lehetőségként a hisztondeacetiláz-gátlók használata számos hematológiai betegségben kipróbálásra került. Jelenleg mintegy 18 HDACi ismert, amelyek közül a panobinostat, entinostat, mocetinostat és a vorinostat került kipróbálásra HL-ben, de, sajnos, nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, az ORR mindössze 16–27% [42, 43, 44].

A lenalidomidot, a mikrokörnyezetre ható immunmoduláló szert, szintén számos hematológiai betegségben kipróbálták már. Angiogenezisgátló, immunmoduláns, illetve a malignus B-sejtek apoptózist indukálja. A PI3K/m-TOR gátlók közül az everolimust próbálták ki HL-es betegeknél. Azonban az ezekkel a készítményekkel elért eredmények szerények [45, 46, 47].

Következtetések

A Hodgkin-lymphomás betegek túlélése az utóbbi évtizedekben fokozatosan javult. A túlélés javulása jelentős részben az első vonalban alkalmazott ABVD-kezelés sikerességének köszönhető, az elkövetkező években pedig a brentuximab vedotin-AVD, célzott kezeléssel remélhetőleg nemcsak a teljes, hanem a relapsusmentes túlélés is javulni fog. Ebben azonban nemcsak a terápiás módszerek fejlődésének, hanem a diagnosztikának is jelentős szerepe lesz. A ma már rutinszerűen alkalmazott PET/CT vizsgálat segít a pontos stádiummeghatározásban, ezt követően a pontos rizikóbecslés alapján úgynevezett rizikóadaptált kezelést kezdünk, amelyet a korai válaszadaptált kezelési stratégia követhet az interim PET/CT eredménye alapján. Így a nem reagáló betegek hamarabb kiszűrhetőek, esetükben a kezelés intenzifikációja, korai mentő kezelés (újabb polikemoterápiák vagy ezek hatástalansága esetén a brentuximab vedotin) alkalmazása, klinikai vizsgálatban történő kezelése is lehetséges, illetve a nem hatékony terápiák szövődményei elkerülhetőek. A refrakter és relabáló HL-es betegek kezelése továbbra is nagy kihívást jelent, különösen az AHSCT sikertelensége esetén. Az elmúlt évtizedekben terápiás lehetőségeink rendkívül korlátozottak voltak a hagyományos, döntően off-label indikációban elérhető kemoterápiák mellett a sugárkezelésnek lehetett mindössze szerepe. Az AHSCT sikerét döntően meghatározza a remisszió mélysége a transzplantáció időpontjában, így a pretranszplantációs PET/CT-nek is kiemelt jelentősége van. PET-pozitivitás esetén az AHSCT-t követően fenntartó kezelésre (brentuximab vedotin), illetve kiegészítő sugárkezelésre is szükség lehet. A fenntartó brentuximab vedotin kezelés nagy rizikójú betegeknél akkor is javasolt, amennyiben az AHSCT előtt PET-negatívak voltak, de jelenleg ebben az indikációban még nincs elfogadva.

Az AHSCT-t követően relabáló betegeknél az allogén transzplantáció jelenthetne megoldást, de gyakran a betegség kemorefrakteritása miatt a betegek nem hozhatók transzplantációra alkalmas állapotba. Ezekben az esetek-

ben is a brentuximab vedotin kezelés segíthet, illetve az újabb szerek közül a PD1-gátlók a leginkább reményeltők, de ez utóbbiak csak klinikai vizsgálatokban érhetők el. A haploidentikus donorok alkalmazása az allo-SCT elérhetőségét könnyítheti és sikerességét javíthatja. Az utóbbi években számos új gyógyszer került az érdeklődés középpontjába, amelyek az eddigi vizsgálatok eredményei alapján reményteljesek, de a kezelésben betöltött pontos szerepük meghatározásához összehasonlító, nagy betegszámú vizsgálatok szükségesek. Azonban addig is számos új lehetőségre időben kell gondolni betegeink kezelése során, hogy a felesleges, nem hatékony, de szövdményeket okozó terápiákat ne erőltessük, akár személyre szabottan keressük a megoldást az egyre eredményesebb kezelés érdekében.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: I. Á., M. Zs: A kézirat megírása, ellenőrzése. J. Á.: Adatgyűjtés, adatfeldolgozás. S. Zs., U. M.: A transzplantációs adatok összegzése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Bonadonna, G., Bonfante, V., Viviani, S., et al.: ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22(14), 2835–2841.
- [2] Engert, A., Diehl, V., Franklin, J., et al.: 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(27), 4548–4554.
- [3] Majhail, N. S., Weisdorf, D. J., Defor, T. E., et al.: Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2006, 12(10), 1065–1072.
- [4] Crump, M.: Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2008, 2008(1), 326–333.
- [5] Kewalramani, T., Nimer, S. D., Zelenetz, A. D., et al.: Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.*, 2003, 32(7), 673–679.
- [6] Lukes, R. J., Craver, L. F., Hall, T. C.: Report of the nomenclature committee. *Cancer Res.*, 1966, 26, 1311.
- [7] Harris, N. L., Jaffe, E. S., Diebold, J., et al.: The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airline House, Virginia, November 1997. *Histopathology*, 2000, 36(1), 69–86.
- [8] Carbone, P. P., Kaplan, H. S., Musshoff, K.: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.*, 1971, 31(11), 1860–1861.
- [9] Lister, T. A., Crowther, D., Sutcliffe, S. B., et al.: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol.*, 1989, 7(11), 1630–1636.
- [10] Miltenyi, Z., Barna, S., Garai, I., et al.: Prognostic value of interim and restaging PET/CT in Hodgkin lymphoma. Results of the CHEAP (Chemotherapy Effectiveness Assessment by PET/CT) study – long term observation. *Neoplasma*, 2015, 62(4), 627–634.
- [11] Castagna, L., Carlo-Stella, C., Mazza, R., et al.: Current role of autologous and allogeneic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, 2015, 7(1), e2015015.
- [12] Masszi, T.: Hemopoietic stem cell transplantation in Hungary: activity and indications. [Hemopoietikus őssejt-transzplantáció Magyarországon: aktivitás és indikációk.] *Transzfúzió*, 2000, 33(2), 67–71. [Hungarian]
- [13] Pinto, A., Corradini, P., Mussetti, A., et al.: Recurrent Hodgkin lymphoma: toward a new definition of candidates for autologous stem cell transplant in the era of positron emission tomography scan and novel agents. *Leuk. Lymphoma*, 2015, 56(7), 1969–1974.
- [14] Martínez, C., Canals, C., Sarina, B., et al.: Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann. Oncol.*, 2013, 24(9), 2430–2434.
- [15] Moskowitz, A. J., Perales, M. A., Kewalramani, T., et al.: Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.*, 2009, 146(2), 158–163.
- [16] Samarasinghe, P., Zardavas, D., Petrusch, U., et al.: Prognostic factors for survival in lymphoma patients after autologous stem cell transplantation. *Swiss Med. Wkly*, 2013, 143, w13791.
- [17] Nieto, Y., Popat, U., Anderlini, P., et al.: Autologous stem cell transplantation for refractory or poor-risk relapsed Hodgkin's lymphoma: effect of the specific high-dose chemotherapy regimen on outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2013, 19(3), 410–417.
- [18] Visani, G., Malerba, L., Stefani, P. M., et al.: BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood*, 2011, 118(12), 3419–3425.
- [19] Musso, M., Scalone, R., Marcacci, G., et al.: Fotemustine plus etoposide, cytarabine and melphalan (FEAM) as a new conditioning regimen for lymphoma patients undergoing auto-SCT: a multicenter feasibility study. *Bone Marrow Transplant.*, 2010, 45(7), 1147–1153.
- [20] Di Ianni, M., Ballanti, S., Iodice, G., et al.: High-dose thiopeta, etoposide and carboplatin as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with high-risk Hodgkin's lymphoma. *Hematology*, 2012, 17(1), 23–27.
- [21] Arai, S., Fanale, M., DeVos, S., et al.: Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk. Lymphoma*, 2013, 54(11), 2531–2533.
- [22] Sarina, B., Castagna, L., Farina, L., et al.: Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood*, 2010, 115(18), 3671–3677.
- [23] 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.
- [24] Corradini, P., Sarina, B., Farina, L.: Allogeneic transplantation for Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Haematol.*, 2011, 152(3), 261–272.

- [25] Robinson, S. P., Sureda, A., Canals, C., et al.: Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*, 2009, 94(2), 230–238.
- [26] Currin, E. S., Gopal, A. K.: Treatment strategies for Hodgkin lymphoma recurring following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J. Hematol.*, 2012, 47(1), 8–16.
- [27] Luznik, L., O'Donnell, P. V., Symons, H. J., et al.: HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2008, 14(6), 641–650.
- [28] Burroughs, L. M., O'Donnell, P. V., Sandmaier, B. M., et al.: Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2008, 14(11), 1279–1287.
- [29] Raiola, A., Dominietto, A., Varaldo, R., et al.: Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.*, 2014, 49(2), 190–194.
- [30] Gayoso, J., Balsalobre, P., Castilla-Llorente, C., et al.: Haploidentical stem cell transplantation (HAPLO-HSCT) with reduced intensity conditioning (RIC) regimens and high dose cyclophosphamide post-transplant (HD-CY) as GVHD prophylaxis in patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease: multicentric Spanish experience. *Blood*, 2013, 122(21), 3406.
- [31] Illés, Á., Jóna, Á., Miltényi, Zs.: Brentuximab vedotin for treating Hodgkin's lymphoma: an analysis of pharmacology and clinical efficacy. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2015, 11(3), 451–459.
- [32] Moskowitz, C. H., Nadamancy, 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.
- [33] Cheson, B. D., Rummel, M. J.: Bendamustine: Rebirth of an old drug. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(9), 1492–1501.
- [34] Provencio, M., Sánchez, A., Sánchez-Beato, M.: New drugs and targeted treatments in Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat. Rev.*, 2014, 40(3), 457–464.
- [35] Derenzini, E., Zinzani, P. L., Cheson, B. D.: Bendamustine: role and evidence in lymphoma therapy, an overview. *Leuk. Lymphoma*, 2014, 55(7), 1471–1478.
- [36] Moskowitz, A. J., Hamlin, P. A. Jr., Perales, M. A., et al.: Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31(4), 456–460.
- [37] Corazzelli, G., Angrilli, F., D'Arco, A., et al.: Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.*, 2013, 160(2), 207–215.
- [38] LaCasce, A., Bociek, G. R., Matous, J., et al.: Brentuximab vedotin in combination with bendamustine for patients with Hodgkin lymphoma who are relapsed or refractory after frontline therapy. (ASH Ann. Meet. Abstr.) *Blood*, 2014, 124(21), 293.
- [39] Tagueja, N., Nagi, J.: Bendamustine: something old, something new. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2010, 66, 413–423.
- [40] Ansell, S. M., Lesokhin, A. M., Borrello, I., et al.: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 372(4), 311–319.
- [41] Moskowitz, C. H., Ribrag, V., Michot, J. M., et al.: 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). (ASH Ann. Meet. Abstr.) *Blood*, 2014, 124(21), 290.
- [42] Younes, A., Sureda, A., Ben-Yehuda, D., et al.: 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(18), 2197–2203.
- [43] Younes, A., Oki, Y., Bociek, R. G., et al.: Mocetinostat for relapsed classical Hodgkin's lymphoma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 2011, 12(13), 1222–1228.
- [44] Younes, A., Hernandez, F., Bociek, R. G., et al.: ENGAGE-501: phase 2 study investigating the role of epigenetic therapy with entinostat (SNDX-275) in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma (HL), interim results. (ASH Ann. Meet. Abstr.) *Blood*, 2010, 116(21), 3959.
- [45] Fejniger, T. A., Larson, S., Trinkaus, K., et al.: A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2011, 118(19), 5119–5125.
- [46] Johnston, P. B., Inwards, D. J., Colgan, J. P., et al.: A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am. J. Hematol.*, 2010, 85(5), 320–324.
- [47] Johnston, P. B., Pinter-Brown, L., Rogerio, J., et al.: Open-label, single-arm, Phase II study of everolimus in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. (ASH Ann. Meet. Abstr.) *Blood*, 2011, 118(21), 2717.

(Miltényi Zsófia dr.,
e-mail: mil03@freemail.hu)

Eladó praxis

Buda környéki vegyes háziorvosi praxis eladó.

Tel: +3630-972-2795, 19 óra után.