

Hodgkinov lymfóm u detí a adolescentov – optimalizácia liečby

MUDr. Andrea Hrašková, doc. MUDr. Alexandra Kolenová, PhD.

Klinika detskej hematológie a onkológie DFNSP, Bratislava

Hodgkinov lymfóm je systémové nádorové ochorenie, ktoré je dnes zásluhou modernej liečby vo vysokom percente liečiteľné. Avšak vytvorenie odporúčaní na „štandardnú liečbu“ je sťažené snahou znížiť akútnu a dlhodobú toxicitu po chemo- a rádioterapii pri zachovaní doterajších výsledkov celkového prežívania. Toto viedlo k vytvoreniu rôznych liečebných stratégií, často odlišných od tých, ktoré sú používané na liečbu dospelých pacientov s Hodgkinovým lymfómom. Vznikla potreba vytvoriť presnejšiu stratifikáciu rizika detských pacientov s Hodgkinovým lymfómom, metódy na posúdenie chemosenzitivity Hodgkinovho lymfómu pomocou zobrazovacích vyšetrení a biomarkerov. Pokroky v porozumení biológie Hodgkinovho lymfómu viedli k identifikácii cieľenej liečby najmä pre pacientov s relabujúcim/refraktérnym Hodgkinovým lymfómom, avšak zostáva zodpovedať mnoho otázok, ako najlepšie tieto látky použiť. Spolupráca s medzinárodnými pracovnými skupinami na liečbu Hodgkinovho lymfómu u detí a adolescentov, ako aj s pracovnými skupinami pre dospelých pacientov bude významným prínosom pri riešení týchto otázok.

Kľúčové slová: Hodgkinov lymfóm, stratifikácia rizikových skupín, chemosenzitivita Hodgkinovho lymfómu, cieľená liečba

Hodgkin lymphoma in children and adolescents – optimization of treatment

Hodgkin lymphoma in children and adolescents is thanks to modern treatment highly curable systemic malignant disease. Elaboration of „standard treatment recommendations“ is hampered by efforts to reduce acute and late toxicity reduction after chemo- and radiotherapy without decreasing overall survival. Such attitude has contributed to treatment strategies often different from those used in adults. Demands for more appropriate stratification for Hodgkin lymphoma patients, chemosensitivity evaluation by imaging methods and biomarkers identification has risen. Better understanding of Hodgkin lymphoma biology has led to targeted therapy identification mostly in recurrent/refractory Hodgkin lymphoma, but many questions still remain regarding its usage and efficacy. International cooperation among Hodgkin lymphoma working groups for children, adolescents and adults should be beneficial in solving these issues.

Key words: Hodgkin lymphoma, stratification of risk groups, chemosensitivity Hodgkin lymphoma, targeted treatment

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(1): 13–16

Úvod

Hodgkinov lymfóm (HL) je systémová nádorová choroba, ktorá je dnes zásluhou modernej liečby vo vysokom percente liečiteľná, s odhadom 5-ročného celkového prežívania (OS) 98 % (1). V súčasnosti hlavnou snahou v liečbe HL u detí a adolescentov je nájsť optimálnu rovnováhu medzi udržaním vysokej miery celkového prežívania a poklesom výskytu neskorých nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou HL (2, 3). Pochopenie jedinečnej patológie HL a identifikácia cieľenej liečby nám dáva možnosť naďalej optimalizovať liečbu HL s cieľom zlepšiť terapeutický index a znížiť neskorú toxicitu liečby.

Klinické štúdie u detí a adolescentov s HL

Súčasnú klinickú štúdiu u detí a adolescentov s HL upustili od ABVD režimu, ktorý je častejšie používaný u dospelých pacientov s HL, a začali využívať rôzne kombinácie konvenčnej chemoterapie, sledovať úlohu včasnej odpovede na liečbu pre následnú stratifikáciu liečby, najmä indikáciu rádioterapie (RT) (4 – 13). Nemecká spoločnosť pre detskú onkológiu a hematológiu (GPOH – German Society of Pediatric Oncology

Tabuľka 1. Klinické štúdie u pediatrických pacientov s HL nízkeho rizika (30)

Štúdia	N	RS	Cykly x	RT (GY)	Priama indikácia RT, %	EFS alebo DFS, %; OS, % (roky)
COG						
CCG5942 ⁴	215	IA, IB, IIA (bez NF)*	COPP/ABV x 4	CR po 4. cykle random. 21, IF vs bez RT; PR: 21, IF	23	IF: 97,1 bez RT: 89,1 (p = 0,001)
POG9426 ⁵	294	IA, IIA, IIIA (nie bulky TU)	DBVE x 2 – 4	25,5; IF	100	86,2; 97,4 (8)
AHOD0431 ⁶	287	IA, IIA (nie bulky TU)	AVPC x 3	CR po 3 cykle: bez RT PR: 21, IF	37	79,8; 99,6 (4)
GPOH						
GPOH ⁷	195	IA, IB, IIA	OEPA (chlapci) OPPA x 2 (dievčatá)	CR po 2 cykloch: bez RT PR po 2 cykloch: 20 – 30, IF	70	92; 99,5 (5)

Vysvetlivky: COPP/ABV – cyklofosfamid, vinkristín, prokarbazín, prednizón, doxorubicín, bleomycín, vinblastín; DBVE – doxorubicín, bleomycín, vinkristín a etopozid; OPPA – vinkristín, prokarbazín, doxorubicín; OEPA – vinkristín, etopozid, prednizón, doxorubicín; COPDAC – cyklofosfamid, vinkristín, prednizón, dakarbazín; COPP – cyklofosfamid, vinkristín, prednizón, prokarbazín, COG – Children's Oncology Group; GPOH – German Society of Pediatric Oncology and Hematology; IF – involved field; CR – kompletná remisia; PR – parciálna remisia; RT – rádioterapia; RS – riziková skupina; NF – nepriaznivý faktor (hilárne postihnutie, bulky mediastínium, > 4 oblasti lymfatických uzlín); D – dievčatá; CH – chlapci; N – počet pacientov

and Hematology) a Európska pracovná skupina pre liečbu HL u detí a adolescentov (Euronet – HD) používa režim OEPA (vinkristín, etopozid, prednizón, doxorubicín) pre pacientov s nízkym rizikom a režim OEPA + COPDAC (cyklofosamid, vinkristín, prednizón, dakarbazín) pre skupinu pacientov so stredným a s vysokým rizikom (7). V Severnej Amerike skupina COG (Children's Oncology Group) primárne hodnotila režim ABVE-PC (doxorubicín, bleomycín, vinkristín, etopozid, prednizón, cyklofosamid) a ich deriváty v jednotlivých rizikových skupinách (5, 6, 11). Výhodou týchto režimov je nižšia kumulatívna dávka antracyklínov, alkylačných látok a bleomycínu v porovnaní s režimom MOPP a ABVD, ktorá by sa mala prejaviť poklesom výskytu sekundárnych malignít, kardiovaskulárnych a pľúcnych komplikácií, ako aj problémov s fertilitou pri dlhodobom sledovaní.

Využitie rádioterapie sa významne mení, ako je uvedené v tabuľke 1 a 2. Skupina COG uviedla, že rádioterapia môže byť bezpečne vynechaná u pacientov stredného rizika, ktorí majú dostatočnú redukciu objemu tumoru na zobrazovacích vyšetreniach – CT, MRI po 2 cykloch chemoterapie (13). GPOH skupina upustila od RT u 30 % nízkorizikových pacientov, ktorí dosiahli kompletnú remisiu (CR) po 2 cykloch OEPA, pacienti stredného a vysokého rizika pokračovali v RT nezávisle od odpovede. Všeobecne platí, že v pediatrii sa používajú nižšie dávky RT (15 – 25 Gy) a involved field rádioterapia (IF RT) (14). Taktiež sa zlepšilo plánovanie RT použitím CT, eventuálne PET vyšetrenia a je snaha obmedziť žiarenie len na oblasti s pomalou odpoveďou, ako je uvedené v nedávno dokončenej COG štúdií (NCT01026220).

Doteraz nebola zrealizovaná prospektívna štúdia na porovnanie účinnosti alebo toxicity režimov používaných v pediatrii a v liečbe dospelých pacientov s HL. Retrospektívna štúdia zahŕňajúca 245 adolescentov s HL vo veku 14 – 21 rokov, ktorí boli liečení buď podľa pediatrických protokolov, alebo režimami pre dospelých pacientov, poukázala na vyššie EFS pre adolescentov mladších ako 18 rokov, ktorí boli liečení podľa pediatrických režimov (15).

Pacienti s relapsom alebo refraktérnym HL majú 50 % pravdepodobnosť na vyliečenie pri použití súčasných liečebných postupov zahŕňajúcich vysokodávkovanú chemoterapiu a autológnu transplantáciu krvotvorných buniek (AHSCT). Súčasná CIBMTR analýza 671 pacientov mladších ako 30 rokov, ktorí podstúpili AHSCT pre relaps alebo refraktérny HL, uvádza PFS 56 % a OS 73 % (16). Rizikovými faktormi sú – prvá remisia < 12 mesiacov, zlý výkonnostný stav, chemorezistencia,

Tabuľka 2. Klinické štúdie u pediatrických pacientov s HL vysokého rizika (30)

Štúdia	N	RS	Cykly x	RT (GY)	Priama indikácia RT, %	EFS, % (roky)
COG						
CCG5942 ⁴	394	IR: IA, IB, IIA s NF; IIB, III	COPP/ABV x 6	CR po 6. cykle random. 21, IF vs bez RT; PR: 21, IF	23 %	IR: RT: 97; 95 bez RT: 83; 100
	141	HR: IV	COPP/ABV, CHOP, etopozid/cytarabín X 2			HR: RT: 90; 100 bez RT: 81; 94 (10)
POG9425 ¹¹	53	IR: IB, IIA bulky, IIIA bulky	DBVE – PC x 3 – 5 (podľa odpovede po 3 cykle)	25,5; IF	100 %	IR: 84;
	163	HR: IIB, IIIB, IV				HR: 85 (5)
GPOH						
GPOH ⁷	139	IR: IEA/B, IIEA, IIB, IIIA	OPPA (D) x 2 OEPA (CH) x 2	19,8 – 35 IF	100 %	IR: 88,3; 99,5
	239	HR: IIEB, IIIIEA/B, IIIB, IV	IR: COPDAC x 2 HR: COPDAC x 4			HR: 86,9; 94,9 (5)

Vysvetlivky sú uvedené pod tabuľkou 1

extranodálne postihnutie v čase relapsu a podanie iných režimov ako ABVD/ABVD-like v prvej línii liečby, čo predpokladá nižšie prežívanie po AHSCT. Pacienti s neskorým relapsom HL nízkeho štádia dosahujú výborné výsledky po podaní konvenčnej chemoterapie alebo chemorádioterapie, čím sa môžeme vyhnúť akútnym a neskorým prejavom toxicity asociovanými s AHSCT (17).

Priority klinického výskumu

V čase diagnózy sú pacienti klasifikovaní do rizikových skupín na základe iniciálneho štádia ochorenia, klinických príznakov, biologických a rizikových faktorov. U dospelých pacientov bolo vyvinuté medzinárodné prognostické skóre (IPS) v snahe určiť skupinu pacientov so zlou prognózou, ktorí by mohli profitovať z intenzifikácie liečby. Neexistuje však jednotný systém stratifikácie prognostického skóre u detí s HL a rôzne pracovné skupiny používajú rôzne kritériá zaradenia do rizikových skupín. Retrospektívne štúdie pediatrických HL stanovili klinické prognostické faktory, ale tieto neboli potvrdené v rôznych liečebných režimoch. V súčasnosti prebieha prospektívna validácia medzinárodného prognostického skóre u detí s HL (18, 19).

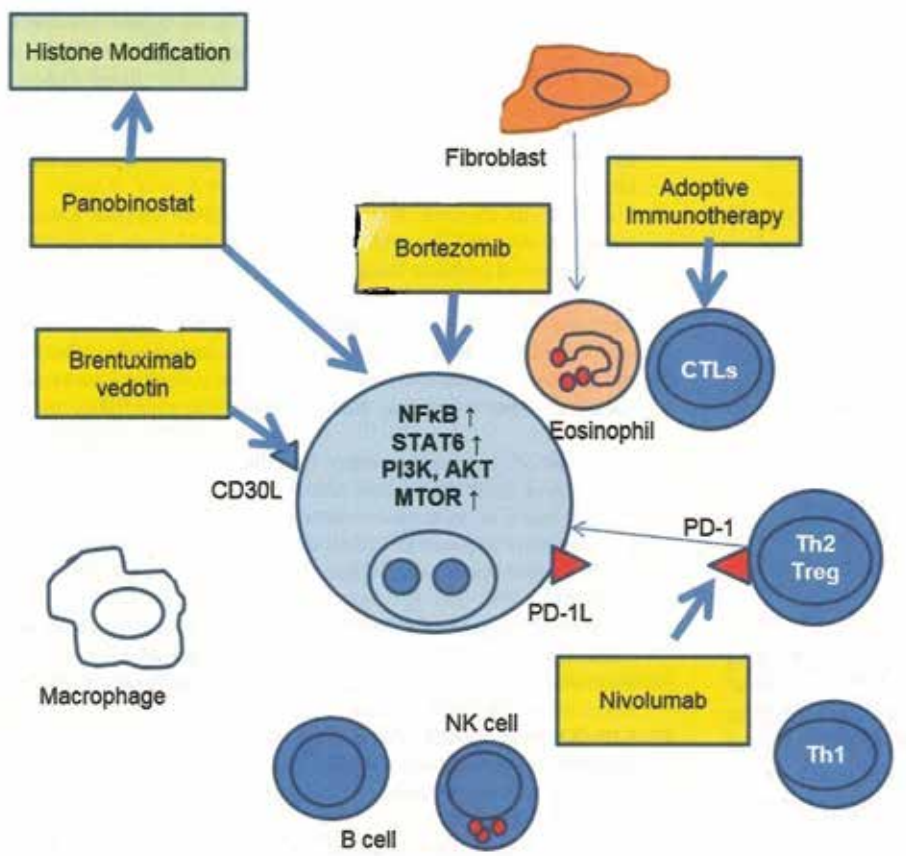
Včasná odpoveď na chemoterapiu (CHT) môže byť kritériom na upustenie od indikácie rádioterapie, ale optimálna metóda hodnotenia včasnej odpovede na liečbu zatiaľ nebola jednoznačne určená. Skupina COG a Euronet stanovili hodnotenie včasnej odpovede na liečbu a CR použitím počítačovej tomografie (CT) založenej na zmenšení 2-rozmerného priestoru alebo objemu. FDG-PET

(pozitronová emisná tomografia s ¹⁸fluórodeoxyglukózou) je štandardná technika pri stanovení iniciálneho štádia HL aj pri detekcii metabolickej aktivity na odlišenie medzi reziduálnou chorobou a nekrotickým alebo fibrotickým tkanivom. COG a Euronet skupina použila FDG-PET kritériá na stanovenie včasnej odpovede na liečbu, na základe ktorej bol stanovený ďalší liečebný postup. Úprava PET-uptake po prvom cykle CHT za použitia vizuálnych kritérií má prognostický význam u pacientov s HL nízkeho rizika (7). Súčasná prospektívna COG štúdia pre HL vysokého rizika skúma prediktívnu hodnotu semikvantitatívnej metódy využitím Deauvillských kritérií na indikáciu RT, skupina Euronet využíva podobnú metódu qPET v ukončenej štúdií C1 (20). Je veľké medzinárodné úsilie o harmonizáciu kritérií stanovenia štádia a včasnej odpovede na liečbu pri HL.

Nové prístupy pre pacientov s relapsom HL po prvolíniovej liečbe alebo po AHSCT sú potrebné, avšak nízke počty týchto pacientov sú limitujúce na posúdenie nových prístupov v špecifických pediatrických štúdiách. Vzhľadom na to, že priemerný vek v čase relapsu HL je v polovici dospelosti, zníženie vekovej hranice na vstup do štúdií by výrazne zlepšilo prístup k novým liekom pre adolescentov s HL.

Nové látky v pediatrických štúdiách

V posledných niekoľkých rokoch sme zaznamenali vznik nových látok, ktoré sú cieleňé na patológiu HL a využívajú odlišnú expresiu antigénov na povrchu buniek, ako je CD30, onkogénnu závislosť

Obrázok 1. Terapeutické ciele na H/RS a imunoreaktívnych bunkách v okolitom mikroprostredí HL (30)

H/RS (Hodgkinových/Reedovej-Sternbergových) buniek na aktivácii intracelulárnej signálnej dráhy a indukciu imunitnej odpovede cielenej na H/RS bunky prostredníctvom modulácie mikroprostredia. Väčšina informácií o týchto látkach bola získaná zo štúdií u dospelých pacientov s HL (21). Avšak prebehlo niekoľko štúdií aj u detských pacientov, z ktorých údaje sú dostupné, a v súčasnosti prebieha niekoľko významných štúdií u detí a adolescentov s HL. Mechanizmus účinku týchto látok je znázornený na obrázku 1.

Väčšina H/RS buniek exprimuje antigén CD30, ktorý patrí do rodiny TNF bunkového receptora a má výrazne zníženú expresiu na zdravých bunkách. Po niekoľkých neúspešných snahách vyvinúť anti-CD30 protilátku bol vyvinutý brentuximab vedotín (Bv), anti-CD30 protilátka spojená s cytotoxickou látkou monomethyl aurostatin E (MMAE) (22, 23). Bolo preukázané, že Bv zabíja H/RS bunky uvoľnením MMAE intracelulárne, narušením siete mikrotubulov, čo vedie k zastaveniu G2/M bunkového cyklu a apoptóze. FDA schválila Bv pre dospelých pacientov s HL s recidívou po AHST alebo pri recidíve minimálne po 2 línách chemoterapie u pacientov, u ktorých nie je indikovaná AHST. Udržiavacia liečba Bv po AHST viedla k predĺženiu PFS u pacientov s HL s rizikovými faktormi pre relaps alebo progresiu po autológnej transplantácii (24).

Skúsenosti s brentuximab vedotínom sú u detí limitované. Bv je všeobecne dobre tolerovaný u detí v dávke do 1,8 mg/kg každé 3 týždne. Päť pacientov s HL vo veku 12 – 17 rokov bolo zaradených do uvádzacej štúdie fázy 2, schválenej FDA. Nebola zistená závažná toxicita ani predčasne ukončená liečba v dôsledku závažných nežiaducich účinkov (25). Desať pacientov vo veku 2 – 18 rokov s relapsom alebo refraktérnym HL bolo zaradených do fázy 1 pediatrickej medzinárodnej štúdie s použitím Bv v monoterapii (26). Kombinácia Bv s gemcitabínom sa skúša vo fáze 1/2 COG štúdie u pacientov s relapsom a refraktérnym HL u pacientov vo veku < 30 rokov (NCT01780662). Výsledky z fázy 1 potvrdzujú dobrú toleranciu tejto kombinovanej liečby. S ohľadom na tieto štúdie je dôležité zdôrazniť, že Bv nie je štandardnou liečbou pre 1. relaps HL.

Klasický HL je charakterizovaný H/RS bunkami obklopenými rozsiahlym, ale neefektívnym bunkovým zápalovým infiltrátom. Zvýšená PD1 expresia T lymfocytmi v mikroprostredí a zvýšená expresia PD1 ligánd H/RS bunkami umožňujú uniknúť T-bunkami sprostredkovanej deštrukcii H/RS buniek. Blokovanie interakcie medzi PD-1 a jeho ligandami vytvorením PD-1 blokujúcej protilátky môže mať za následok aktiváciu T-buniek a väčšiu odpoveď zápalového tkaniva (27). Nivolumab je asociovaný s vysokým

počtom odpovedí (až 87 %) u ťažko predliečebných pacientov s HL (28). COG skupina skúša nivolumab v monoterapii pri relabovanom/refraktérnym HL (NCT02304458). Iný anti-PD1 liek, pembrolizumab, dosahuje 66 % odpovedí v rovnakej skupine pacientov. V súčasnosti prebiehajú štúdie u dospelých pacientov s HL s použitím týchto látok v spojení s inou cieľnou liečbou, ako je brentuximab vedotín a ipilimumab, monoklonálna protilátka namierená proti cytotoxickým T-lymfocytom asociovaným s antigénom-4 (CTLA4), antigén exprimovaný na aktivovaných T-bunkách a vykazujúci afinitu k B7 kostimulačným molekulám (NCT01896999).

Aktivácia nukleárneho faktora (NF)-κB je základnou črtou H/RS buniek. Zohráva úlohu v raste, prežívaní a imunomodulačnej funkcii buniek a je zaujímavým cieľom pre terapiu. Bortezomib je malá molekula, ktorá inhibuje 26S proteazóm, stabilizujúce proteíny degradované ubikvitárnym proteazómovým systémom. COG štúdia skúma či bortezomib (B) zvyšuje účinnosť ifosfamidu a vinorelbínu (IV) u detí s HL (29). Do tejto štúdie bolo zaradených 26 pacientov mladších ako 30 rokov liečených 2 – 4 cyklami IVB (ifosamid, vinorelbín, bortezomib). Primárnym cieľom bolo dosiahnutie anatomickej CR po 2 cykloch liečby. Druhým cieľom zahŕňal celkovú odpoveď (OR: CR + parciálna odpoveď) pri ukončení štúdie a porovnanie s historickou kontrolnou skupinou. Avšak len málo pacientov dosiahlo primárny cieľ, OR s použitím IVB sa zvýšilo na 83 %. Vzhľadom na tieto výsledky a v spojení s výsledkami štúdií u dospelých pacientov, u ktorých po pridaní bortezomibu k ifosfamidu, etopozidu, karboplatine alebo k dexametazónu nedošlo k zlepšeniu v počte odpovedí, kleslo nadšenie na použitie bortezomibu v ďalších štúdiách u pacientov s HL.

Záver

Väčšina detí s HL je úvodne liečená buď samostatne chemoterapiou adaptovanou podľa rizika, alebo v kombinácii s nízkodávkovanou IF-RT. Pri relapse HL sa používajú rôzne chemoterapeutické režimy v snahe maximalizovať kompletnú odpoveď pred konsolidačnou liečbou AHST. Hoci niekoľko nových cieľných látok vykazuje sľubnú aktivitu, zostáva mnoho otázok, ako najlepšie tieto látky použiť: môžu nahradiť konvenčné cytotoxické látky a RT, ktoré majú orgánovú toxicitu, najmä v detskej populácii? Ako môžu byť tieto nové látky použité v kombinácii?

Vzhľadom na nízku prevalenciu tohto ochorenia celkovo priaznivú prognózu s použitím konvenčnej terapie, nedostupnosť silného pred-

klinického testu je veľmi pravdepodobné, že napredovanie bude pomalé. Spolupráca s oboma medzinárodnými pediatrickými skupinami pre HL, ako aj s pracovnými skupinami pre dospelých pacientov bude významným prínosom pri riešení týchto otázok.

Literatúra

- Smith M, et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. 2014;120(16):2497–2506.
- Castellino SM, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2011;117:1806–1816.
- Ballová V. Hodgkinov lymfóm. *Onkológia (Bratisl.)*. 2008;3(2):89–92.
- Wolden SL, et al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3174–3180.
- Tebbi CK, et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(7):1259–1265.
- Keller FG, et al. A phase III study for the treatment of children and adolescents with newly diagnosed low risk Hodgkin lymphoma (HL) (abstract). *Blood*. 2010;116(21):Abstract 767.
- Mauz-Korholz C, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3680–3686.
- Ladmann-Parker J, et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine and prednisone before low-dose radiation therapy—results of the French Society of Paediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol*. 2000;18(7):1500–1507.
- Donaldson SS. Finding the balance in pediatric Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3158–3159.
- Metzger ML, et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favourable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA*. 2012;307(24):2609–2616.
- Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood*. 2009;114(10):2051–2059.
- Kelly KM, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group CCG-59704 clinical trial. *Blood*. 2011;117(9):2596–2603.
- Friedman D, et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3651–3658.
- Pieters RS, et al. The impact of protocol assignment for older adolescents with Hodgkin lymphoma. *Front Oncol*. 2014;4:317.
- Muller J, et al. Adolescent Hodgkin lymphoma: are treatment results more favourable with paediatric than with adult regimens? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(2):e60–e63.
- Satwani P, et al. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. Prepublished on Aug 3, 2015, as DOI 10.1038/bmt.2015.177.
- Harker-Murray PD, et al. Stratification of treatment intensity in relapsed paediatric Hodgkin lymphoma. *Paediatric Blood Cancer*. 2014;61(4):579–586.
- Smith RS, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's Disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):2026–2033.
- Schwartz C, et al. The Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) For predicting event free survival in paediatric and adolescent Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;118(21):3649.
- Hasenclever D, et al. qPET – a quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(7):1301–1308.
- Batlevi CL, Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013(1):394–399.
- Younes A, et al. Frontline therapy with brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD in patients with newly diagnosed advanced stage Hodgkin lymphoma (abstract). *Blood*. 2011;118:955.
- Younes A, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1812–1821.
- Moskowitz CH, 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.
- Fanale M, et al. Complete remissions observed in a subset of paediatric patients with CD30-expressing malignant lymphomas treated in clinical studies of brentuximab vedotin (SGN-35). *Eur J Cancer*. 2011; 47 (Suppl 1):S640.
- Neville K, et al. Phase I/II study of brentuximab vedotin in paediatric patients (pts) with relapsed or refractory (RR) Hodgkin lymphoma (HL) or systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL): interim phase (ph) I safety data. *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl):Abstract 10028.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–264.
- Ansel SM, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311–319.
- Horton TM, et al. A phase 2 study of bortezomib in combination with ifosfamide/vinorelbine in paediatric patients and young adults with refractory/recurrent Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group study. *Br J Haematology*. 2015;170(1):118–122.
- Kara M. Kelly. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Hematology*. 2015;514–521.

MUDr. Andrea Hrašková

Klinika detskej hematológie
a onkológie DFNsP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
hraskova.andrea@gmail.com
