

¿Existe un rol para el trasplante alogénico en el linfoma de Hodgkin clásico en la era de los inhibidores de los puntos de chequeo?

Is there any place for the allogeneic transplant in classic Hodgkin's lymphoma in the check point inhibitors era?

Zerga ME

Médica Hematóloga

melizerga@hotmail.com



INMUNOTERAPIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
II Jornadas Latinoamericanas de la SAH: 23-29
Noviembre 2018

Palabras clave: linfoma Hodgkin recaído/refractario, nivolumab, pembrolizumab, trasplante alogénico.

Keywords: relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma, nivolumab, pembrolizumab, allogeneic transplant..

Introducción

Desde la descripción original del Dr. Thomas Hodgkin en 1832, el linfoma de Hodgkin (LH) representa el paradigma del avance constante de la terapia oncológica. En este derrotero exitoso, las propiedades antitumorales de la radioterapia fueron identificadas para el LH en 1902 y la curación de los estadios avanzados con esquemas de poliquimioterapia fue demostrada en 1964. En la década del 90, el tratamiento combinado de poliquimioterapia seguida de radioterapia mostró un incremento en las tasas de curación⁽¹⁾.

No obstante, a pesar de las altas tasas de curación con el tratamiento inicial, un 5 a 15% de los pacientes se comportan como refractarios primarios y un 20 a 30% de los pacientes recaen luego de haber ob-

tenido una primera remisión completa.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAMO) constituye la opción terapéutica estándar para el LH clásico recaído o refractario. No obstante, menos de la mitad de los pacientes con LH recaído/refractario se curarán con la QT de rescate convencional seguida de las altas dosis y el trasplante autólogo de células progenitoras⁽²⁾. Una proporción de pacientes con factores de mal pronóstico (síntomas B, enfermedad voluminosa, estadios avanzados o compromiso extranodal) recaerán luego del autotrasplante. Frecuentemente se trata de pacientes jóvenes y sin comorbilidades, que por ello son aptos para tolerar tratamientos adicionales con expectativas de obtener curación⁽³⁾.

Existen múltiples opciones para estos pacientes recaídos post autotrasplante: monoquimioterapia, poliquimioterapia, anticuerpos conjugados (brentuximab vedotin), inhibidores de los puntos de chequeo (nivolumab y pembrolizumab), agentes inmunomoduladores, pequeñas moléculas inhibitorias y las diversas modalidades de trasplante alogénico.

Resulta importante identificar qué pacientes con LH clásico tienen mayor riesgo de recaer luego de un trasplante autólogo. En una serie de 606 pacientes, que incluyeron niños, adolescentes y adultos jóvenes con LH recaído/refractario sometidos a un trasplante autólogo, se han identificado cuatro factores de mal pronóstico⁽⁴⁾:

- tiempo desde el diagnóstico a la primera recaída menor de un año, incluyendo enfermedad primariamente refractaria.
- estado funcional (Karnofsky menor de 90%).
- compromiso extranodal al momento del TAMO.
- enfermedad quimiorresistente al momento del TAMO.

Otro estudio del Grupo Europeo de Trasplante de Médula (EBMT), que incluyó 2200 adultos con LH, identificó otros factores adversos: estadio IV en la presentación, enfermedad voluminosa, edad mayor de 50 años y estado funcional pobre⁽⁵⁾.

Los pacientes con alto riesgo de recaída luego del TAMO pueden ser seleccionados para estrategias de consolidación y/o mantenimiento, como lo ha demostrado el estudio AETHERA, un estudio randomizado que comparó brentuximab vedotin cada 3 semanas por 16 dosis vs placebo⁽⁶⁾. Dicho estudio obtuvo una sobrevida libre de progresión (SLP) de 42.9 meses para la rama de pacientes bajo tratamiento con brentuximab vedotin post TAMO versus 24.2 meses de SLP en el grupo placebo, pero sin impacto en la sobrevida global. Esto último fue interpretado por los investigadores como resultante del cruzamiento de las ramas, con pasaje de pacientes de la rama control a la de brentuximab. Los eventos adversos vinculados con el tratamiento incluyeron neuropatía periférica, neutropenia e infecciones. El estudio AETHERA estuvo limitado a los pacientes que no habían recibido brentuximab vedotin previamente. No está claro si el beneficio de la estrategia de consolidación/mantenimiento se observa también en pacientes que hubiesen estado expuestos al brentuximab previamente al TAMO. Asimismo,

no puede dejar de considerarse el costo asociado con esta estrategia, como un factor importante en la toma de decisiones.

El trasplante alogénico (TALLO) es una estrategia potencialmente curativa. No obstante, un número significativo de pacientes no resultan elegibles para el TALLO por diversas razones:

- falta de disponibilidad de un donante histoiéntico.
- estado funcional pobre, edad avanzada, comorbilidades.
- enfermedad quimiorrefractaria.

Por otro lado, el trasplante alogénico es un procedimiento no exento de toxicidad: mortalidad relacionada con el tratamiento y enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) aguda y crónica.

Opciones terapéuticas en pacientes recaídos post trasplante autólogo

Aproximadamente el 50% de los pacientes con LH recaído/refractario que recaen luego del autotrasplante muestran una sobrevida global a los cinco años menor del 30%⁽¹⁾. En esa población de muy alto riesgo existen diversas opciones terapéuticas. La elección de una u otra resultará de evaluar diversos factores algunos vinculados a la enfermedad y su tratamiento (modalidad de la recaída, período libre de enfermedad, recaída vs refractariedad, tratamientos recibidos, factores pronósticos adversos en la recaída, respuesta obtenida con el tratamiento de rescate, etc.), y otros factores dependientes del huésped (edad, comorbilidades, disponibilidad de donante, preferencias, etc.), por lo que dicha elección deberá ser individualizada en cada paciente.

A fin de comparar las diversas estrategias terapéuticas, deben considerarse varios aspectos tales como:

- accesibilidad de dicho tratamiento
- eficacia
- seguridad
- impacto económico.

Eficacia y toxicidad

Quimioterapia de rescate

La quimioterapia de rescate luego de la falla al trasplante autólogo muestra resultados decepcionantes, logrando en el mejor de los casos el control de la enfermedad por sólo 7 a 10 meses. Los esquemas sue-

len incluir drogas a las que el paciente no haya sido expuesto previamente (gemcitabine, vinorelbine, etc.), y sólo logran obtener bajas tasas de remisión completa y de respuestas globales, con toxicidad hematológica no despreciable.

Brentuximab vedotin

El brentuximab vedotin es un anticuerpo anti CD30 conjugado que luego de unirse al CD30 de la superficie celular de la célula tumoral, es endocitado liberando en el interior celular a la monometilauristatina E, la cual bloquea el huso mitótico conduciendo a la célula de Reed Sternberg a la apoptosis. El trabajo crucial multicéntrico que permitió su aprobación en dicho escenario incluyó 102 pacientes con LH clásico recaído o refractario que previamente habían recibido autotrasplante de médula ósea⁽⁷⁾. En la actualización a 5 años de dicho trabajo, la tasa de respuesta global fue de 72% con 33% de remisiones completas (RC). La sobrevida libre de progresión a 5 años fue de 22% para el grupo global, con una mediana de 9.3 meses, y la sobrevida global a 5 años fue de 41% con una mediana de 40.5 meses. Si consideramos sólo a los pacientes que alcanzaron la remisión completa (n: 34), la sobrevida libre de progresión a 5 años fue del 52% y la sobrevida global en el mismo período del 64%, no habiendo alcanzado la mediana de sobrevida libre de progresión y sobrevida global⁽⁸⁾. Sin embargo, una minoría de estos pacientes mantiene la RC, por lo que en este escenario el brentuximab vedotin es considerado frecuentemente “un puente” para otras estrategias terapéuticas como el trasplante alogénico.

En un análisis retrospectivo de pacientes tratados con LH clásico recaído/refractario luego de trasplante autólogo y que habían recibido trasplante alogénico, Chen y colaboradores hallaron 17 pacientes que fueron rescatados con brentuximab vedotin antes del TALLO de intensidad reducida. La sobrevida global al año del TALLO fue del 100%, con una tasa de enfermedad injerto vs huésped aguda y crónica del 28 y 56% respectivamente, lo que sugiere que el brentuximab vedotin no tuvo un impacto significativo en la toxicidad del TALLO, constituyéndose en una estrategia adecuada para lograr el control de la enfermedad antes del trasplante alogénico con condicionamiento de intensidad reducida⁽⁹⁾. Estos resultados fueron corroborados en series posteriores^(10,11).

Inhibidores de los puntos de chequeo

El tejido patológico en el LH clásico se caracteriza por la escasez de células neoplásicas, las que se encuentran inmersas en un infiltrado inmunológico. Las células tumorales del linfoma de Hodgkin muestran alteraciones recurrentes del cromosoma 9p24.1 (duplicación, ganancia de copias, amplificación), que determinan la sobreexpresión de PD L1 y PD L2, lo cual favorece la evasión de la célula de Hodgkin del control del sistema inmune del huésped. Los agentes capaces de bloquear dicha interacción PD 1 y PD L1 permiten restituir la capacidad del sistema inmune de controlar la proliferación tumoral.

El bloqueo del PD L1 con nivolumab o pembrolizumab ha mostrado eficacia clínicamente significativa en pacientes con LH fuertemente pretratados.

El **pembrolizumab** es un anticuerpo monoclonal Ig G1 kappa humanizado dirigido al receptor PD1. El estudio publicado por Armand y colaboradores⁽¹²⁾, incluyó 31 pacientes fuertemente pretratados. Se obtuvieron 16% de remisiones completas y 48% de remisiones parciales. La sobrevida libre de progresión fue de 69% a las 24 semanas y 46% a las 52 semanas.

Ansell y colaboradores publicaron los resultados con el uso de **nivolumab** en 23 pacientes con LH recaído/refractario, 78% de los cuales habían recaído luego de trasplante autólogo y 78% habían recaído luego de brentuximab. Se obtuvieron respuestas objetivas en el 87% de los pacientes con 17% de remisiones completas⁽¹³⁾.

En 2016, Younes y colaboradores publicaron los resultados del tratamiento con nivolumab en una serie de 80 pacientes con LH recaído/refractario luego de brentuximab vedotin y trasplante autólogo, en la cual observaron 72.5% de respuestas objetivas, con 27.5% de remisiones completas y 45% de remisiones parciales⁽¹⁴⁾. Por otra parte, en el seguimiento extendido del Check Mate 205 publicado por Armand sobre pacientes recaídos o refractarios luego de trasplante autólogo, se demuestra una probabilidad de sobrevida libre de progresión de 22.2 meses para los que habían alcanzado la remisión completa versus 15.1 meses para los pacientes en respuesta parcial y 11.2 meses para los pacientes con enfermedad estable⁽¹⁵⁾, así como una sobrevida global al año del 100% para los pacientes en remisión completa, 96% para los pacientes en remisión parcial, y una mediana de SG no alcanzada para los pacientes en

RC, RP y enfermedad estable.

En síntesis, los inhibidores de los puntos de chequeo (nivolumab y pembrolizumab) en LH recaído/refractario han mostrado resultados altamente satisfactorios⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Inicialmente fueron considerados sólo un puente para conducir a los pacientes hacia el TALLO. No obstante, los datos preliminares muestran remisiones prolongadas con un perfil de toxicidad aceptable, lo cual limitaría la indicación del TALLO sólo a aquellos pacientes que hubieran fallado o no hubiesen respondido a estas moléculas. En el futuro inmediato, deberá definirse cuál es el mejor lugar en la secuencia terapéutica para el uso de estos agentes. La respuesta inmunológica a los inhibidores de los puntos de chequeo es variable e individual. Algunos pacientes muestran una progresión inicial de las lesiones con posterior respuesta, otros presentan una respuesta parcial prolongada con mejoría clínica, mientras que otros pueden experimentar aparición de nuevas lesiones con o sin reducción de las pre-existentes y posteriormente mostrar una respuesta tardía. Es por ello que con los inhibidores de los puntos de chequeo se han descripto las llamadas **respuestas indeterminadas**. Cheson y colaboradores publicaron la modificación de la Clasificación de Lugano considerando los hallazgos en la era de la inmunoterapia (*Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria: LyRIC*)⁽¹⁷⁾. Las respuestas indeterminadas (RI) constituyen un término provisional para identificar aquellas lesiones que pueden ser pseudoprogresiones de la enfermedad como consecuencia de una respuesta inflamatoria al tratamiento, en contraste con una verdadera progresión de enfermedad. Se describen tres tipos de RI:

- RI 1: aumento del tamaño tumoral del 50% o más en las primeras doce semanas del tratamiento, sin evidencias de progresión clínica.
- RI 2: aparición de nuevas lesiones o crecimiento de una o más de las lesiones existentes del 50% o más en algún momento durante el tratamiento, en ausencia de una progresión global de la carga tumoral.
- RI 3: incremento en la actividad metabólica medida por PET/TC en una o más lesiones sin aumento del tamaño de la misma o del número de lesiones.

En todos los casos de RI la recomendación de los expertos es repetir el PET/TC luego de 12 semanas

para luego proceder a la confirmación histopatológica mediante biopsia dirigida.

Respecto de la toxicidad de los inhibidores de los puntos de chequeo, se observan efectos adversos en la mayoría de los pacientes (más del 80%), con una minoría de eventos adversos severos. La mayoría de los eventos adversos son hematológicos o cutáneos y aparecen en las primeras semanas de tratamiento. No obstante algunos pacientes muestran eventos adversos severos, los cuales en ocasiones pueden ser tardíos, y que generalmente son inmunomediados, pudiendo requerir la asociación con corticoterapia y en algunos casos la suspensión del tratamiento.

Trasplante alogénico

El trasplante alogénico es considerado un tratamiento efectivo, y en algunos casos curativo, para pacientes que recaen luego del trasplante autólogo. El éxito del trasplante alogénico es altamente dependiente de la presencia de enfermedad activa al momento del trasplante. De modo que el control de la enfermedad antes del trasplante alogénico mejoraría los resultados de la evolución a largo plazo^(18,19). La posibilidad del control a largo plazo de la enfermedad luego de estrategias no mieloablativas sugiere la presencia de un efecto de injerto versus linfoma clínicamente relevante⁽²⁰⁾. Este concepto de injerto versus linfoma se ve reforzado por la posibilidad de controlar la enfermedad mediante infusión de linfocitos del donante y la menor incidencia de progresión de enfermedad en aquellos pacientes que desarrollan algún grado de enfermedad de injerto versus huésped.

El trasplante alogénico de intensidad reducida ha demostrado una sobrevida global superior a las terapias de rescate convencionales con QT (sobrevida global a 10 años de 48% vs 15%, p: 0.0014)⁽²¹⁾.

Cuando se comparan las estrategias de trasplante alogénico mieloablativo vs de intensidad reducida se observan resultados superiores para el trasplante no mieloablativo, en gran parte por la menor mortalidad relacionada con el tratamiento⁽²²⁾. En un análisis retrospectivo, Sureda analiza la evolución de 168 pacientes con linfoma de Hodgkin recaído tratados con trasplante alogénico mieloablativo o de intensidad reducida. En dicha serie pudo demostrar mejores resultados para éste último en términos de mortalidad relacionada con el procedimiento (46 vs 23% a 3 años), sobrevida global (22 vs 28% a 5

años) y sobrevida libre de progresión, si bien la tasa de recaída de la enfermedad fue más alta con el trasplante no mieloablativo (30.4 vs 57.3%).

La falta de disponibilidad de donantes familiares histoiénticos, lo cual podría conspirar contra la estrategia del TALLO, parece haber sido superada en los últimos años mediante el TALLO haploidéntico, el cual amplía las posibilidades de hallar un donante familiar. El TALLO haploidéntico ha mostrado resultados muy alentadores, que en algunas series superan a los del histoiéntico⁽²³⁾.

Sin embargo, el trasplante alogénico (histo o haploidéntico) es una estrategia no exenta de morbimortalidad, y si bien es claro su beneficio cuando se lo compara con la quimioterapia de rescate convencional en términos de control de la enfermedad para pacientes con recaída post trasplante autólogo, no existen hasta el momento estudios randomizados prospectivos que lo comparen con las nuevas modalidades de tratamiento representadas por los inhibidores de los puntos de chequeo.

En síntesis, ¿cuáles son los elementos que orientarían la toma de decisiones en el paciente individual? Se han tratado de identificar ciertas características en el paciente recaído post autotrasplante que permitirían predecir la evolución luego del trasplante alogénico y que, por ello, podrían ayudar a la toma de decisión. En ese sentido se ha mencionado que la presencia de una enfermedad no quimiosensible antes del TALLO (¿medida por PET?), las recaídas antes del año del trasplante autólogo, el uso de radioterapia complementaria antes del trasplante alogénico, el trasplante alogénico de donantes no emparentados por falta de donantes familiares, así como el mal estado funcional, la edad mayor de 45 años, serían factores de mal pronóstico del trasplante alogénico, y que varios de ellos se asociarían a mayor mortalidad relacionada con el trasplante.

Impacto económico

El cáncer es siempre costoso. La aparición de nuevas terapias para el cáncer ha permitido extender la sobrevida de los pacientes. Ello sumado al hecho de que existe un incremento del promedio de vida de la población, permite estimar que el costo del tratamiento de las enfermedades oncológicas en Estados Unidos, trepará a 158 billones de dólares en el 2020, de acuerdo a cifras del Instituto Nacional del Cáncer. En el final de la vida, estos costos son mucho

mayores para todos los tumores, pudiendo llegar a los 200.000 dólares en el último año de vida en ciertos tumores como las leucemias^(24,25).

Existe una preocupación creciente de todos los sistemas de salud sobre su sustentabilidad en función de los altos costos. El Servicio Nacional del Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence*: NICE) ha elaborado una reglamentación que establece que ningún fármaco debería costar más de 30.000 libras (39.000 dólares) por año adicional de vida de un paciente, ajustado por calidad.

¿Cuál es el costo del trasplante alogénico? Las cifras que se mencionan a continuación corresponden al trasplante alogénico de intensidad reducida que es la modalidad más utilizada en LH recaído/refractario, y fueron obtenidas de bibliografía americana.

El promedio del costo de los primeros 100 días luego del trasplante alogénico de intensidad reducida en Estados Unidos se calcula en 300.871 dólares. Esta cifra resulta de la suma de los costos de internación (promedio de 231.463 dólares) + costos del manejo ambulatorio (60.805 dólares) + costos de farmacia (8.603 dólares).

Pero en el TALLO alogénico deben además considerarse costos adicionales, relacionados al desarrollo de la enfermedad injerto versus huésped, especialmente cuando ésta es refractaria a los corticoides. En estos casos los tratamientos pueden incluir drogas como tacrolimus, sirolimus, rituximab, ruxolitinib, hidroxiclороquina, imatinib, infliximab, bortezomib, ibrutinib, fotoféresis extracorpórea, pomalidomida y metotrexate, siendo algunas de ellas drogas y/o procedimientos de muy alto costo. En un metanálisis que incluyó 41 estudios con 1047 pacientes con GVHD refractaria a corticoides, se observaron tasas de remisión completa del GVHD del 7 al 30%, y tasas de respuesta objetiva del 30 al 85%⁽²⁶⁾. Los costos para obtención de RC oscilaron desde 1.187.657 con ruxolitinib a 680 dólares con metotrexate. El costo para respuestas globales osciló desde 453 dólares para el metotrexate vs 242.236 dólares para el ibrutinib.

En cuanto al costo de los inhibidores de los puntos de chequeo, una ampolla de 100 mg de nivolumab tiene un precio de lista en Estados Unidos de 2,545,15 dólares, lo cual representa para un paciente con un peso promedio de 70 kg y a la dosis de 3 mg/kg de peso cada dos semanas, un costo total de 11.512 dólares por mes y 138.144 al año, es decir

la tercera parte del costo de un trasplante alogénico de intensidad reducida, sin enfermedad de injerto vs huésped. No obstante, no debe olvidarse que en el paciente en respuesta y sin toxicidad significativa, el tratamiento es prolongado.

Resulta dificultoso trasladar estos precios a la realidad local. En nuestro país, los costos son diferentes tanto en lo que respecta al TALLO como a los precios de los inhibidores de los puntos de chequeo, dado que los publicados no se corresponden con los precios reales que surgen de acuerdos comerciales entre la industria farmacéutica y los financiadores.

Conclusiones

En síntesis, la decisión debe ser individual y con participación del paciente y su familia a fin de evaluar la ecuación riesgo/beneficio. En el análisis de las diversas alternativas deben tenerse en cuenta factores tales como la efectividad en términos de control de enfermedad y sobrevida, los eventos adversos y la mortalidad relacionada con el tratamiento, la disponibilidad en tiempo y forma de las diversas alternativas terapéuticas, con la posibilidad de continuidad del tratamiento cuando éste sea prolongado, las preferencias del paciente y el impacto económico, evaluando éste último no sólo en términos de costo del procedimiento y/o del medicamento, sino considerando el impacto económico del manejo y tratamiento de las complicaciones a corto, mediano y largo plazo de las terapéuticas instituidas.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y BMS en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Graf S, Gopal A. Treatment of relapsed classical Hodgkin lymphoma in the brentuximab era. *Hematology*. 2014; 151-157.
2. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE 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.
3. Jethava Y, Murthy G, Hamadani M. Relapse of Hodgkin lymphoma after autologous transplantation. Time to rethink treatment? *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017; 10: 47-56.
4. Satwani P, Ahn KW, Carreras J et al. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50: 1416-1423.
5. 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: 2430-2434.
6. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 385: 1853-1862.
7. 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: 2183-2189.
8. Chen R, Gopal A, Smith S. Five year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016; 128 (12): 1562-1566.
9. Chen R, Palmer JM, Thomas SH et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012; 119 (26): 6379-6381.
10. Anderlini P, Saliba RM, Ledesma C et al. Reduced intensity conditioning (RIC) and allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL) in the brentuximab vedotin era: favorable overall and progression free survival (OS/PFS) with low transplant related mortality (TRM). *Blood*. (ASH Annual Meeting Abstract) 2013; 122 (21): 410.
11. Garciaz S, Coso D, Peyrade F et al. Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplanta-

- tion as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncology*. 2014; 32 (4): 187-191.
12. Armand P, Shipp MA, Ribrag V et al. Programmed death 1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuzimab vedotin failure. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (31): 3733-3739.
13. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med*. 2015; 372: 311-319.
14. Younes A, Santoro A, Shipp M et al. Nivolumab for classic Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation and brentuximab vedotin failure: a prospective phase 2 multi-cohort study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9): 1283-1294.
15. Armand P, Engert A, Younes A et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow up of the multicohort single arm phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(14): 1428-1439.
16. Chen R, Zinzani P, Fanale M et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35 (19): 2125-2132.
17. Cheson B, Ansell S, Schwartz L et al. Refinement of the Lugano classification response criteria for lymphoma in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016; 128: 2489-2496.
18. Robinson SP, 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.
19. Holmberg L, Maloney DG. The role of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. *J Natl Comp Canc Netw*. 2011; 9 (9): 1060-1071.
20. Peggs KS, Hunter A, Chopra R et al. Clinical evidence of a graft versus Hodgkin's lymphoma effect after reduced intensity allogeneic transplantation. *Lancet*. 2005; 365: 1934-1941.
21. Thompson KJ, Peggs KS, Smith P et al. Superiority of reduced intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41: 765-770.
22. 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: 455-462.
23. Raiola A, Dominiotto Am Valardo 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.
24. Broder M, Quock T, Chang E et al. The cost of hematopoietic stem-cell transplantation in the United States. *Am Health Drug Benefits*. 2017; 10 (7): 366-374.
25. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y et al. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103: 117-128.
26. Yalniz FF, Murad MH, Lee SJ et al. Steroid refractory chronic graft versus host disease: cost-effectiveness analysis. *Biol Blood Marrow Trasplant*. 2018; 14: 1920-1927.