



HODGKİN LENFOMA (HL)'NİN YENİDEN REMİSYON İNDÜKSİYONU'NDA DEĞİŞİM

Berksoy Şahin

Çukurova Üniversitesi T.F.

Tıbbi Onkoloji BD

Konu anahatları

- Giriş Relaps HL, Tedavi algoritmi
- Re-İndüksiyon (salvage) kemoterapi rejimleri
- Relaps /refrakter HL'de Mekanizma / Yolaklar
 - CD30, mTOR, PI3K, JAK-STAT, PD1/PDL1
- Yeni ajanların geliştirilmesi
- Bendamustin, Lenalidomide, Everolimus, diğer biyolojik ajanlar
- Anti-CD30 antikor /immunoterapi
- 2. Basamakta Radyoterapi
- Sonuç

Relaps Hodgkin Lenfoma

- Lokalize ise %10-15 ve ileri HL'de %20-40 relaps ¹
- Relapsların %40-50'si ilk 12 ayda ^{2,3}
- %10-15 HL'de tedaviye dirençli (refrakter)^{4,5}
- **Re-indüksiyon tedavileri sonrası bu hastaların yarısında kalıcı yanıtlar sağlanabilir**

1. Josting A. J Clin Oncol 2002; 20:221.

2. Bonfante V. J Clin Oncol 1997; 15:528.

3. Radman I. Ann Oncol 2002; 13:1650.

4. Santoro A. J Clin Oncol 1987; 5:27.

5. Canellos GP. N Engl J Med 1992; 327:1478.

HL Tedavisi

YENİ TANI

- cHL %80 kür^{4,5}
- Standart tedavi; kombine KT ± RT
- Yılda 1150 kişi ölür, çoğu; dirençli veya relaps hasta

RELAPS /REFRAKTER

- Tedavi sınırlı
- Multi-ajan KT ile Re-indüksiyon ± RT+ ASCT
- Yeni ajanlarla değişiklikler
 - Pre-tranplant ekleme
 - ASCT sonrası başarısızlıkta
 - anti-CD30+vedotin^{7,8}
 - PD1 inhibitörü tedavisi

4. Connors JM. JCO 2005; 23: 6400-8.

7. Younes A. JCO 2012; 30: 2183-89.

5. Viviani S. NEJM 2011; 365: 203-12

8. Moskowitz CH. Lancet 2015

R/R HL'de Stratejiler ve Tedavi Sıralaması

1. HCT'ye uygunluk
2. Salvage Tedavi yanıtı (PET/CT, metabolik yanıt)
3. Bulky H. (10 cm / mediastinal Mx >1/3 toraks)
4. Remisyon süresi
5. Önceki tedaviler
 - KT, hedefe yönelik tedavi, immunoterapi, HCT, RT
6. Komorbid hastalıklar (yaş vs)

Pre-ASCT, PET prognostik

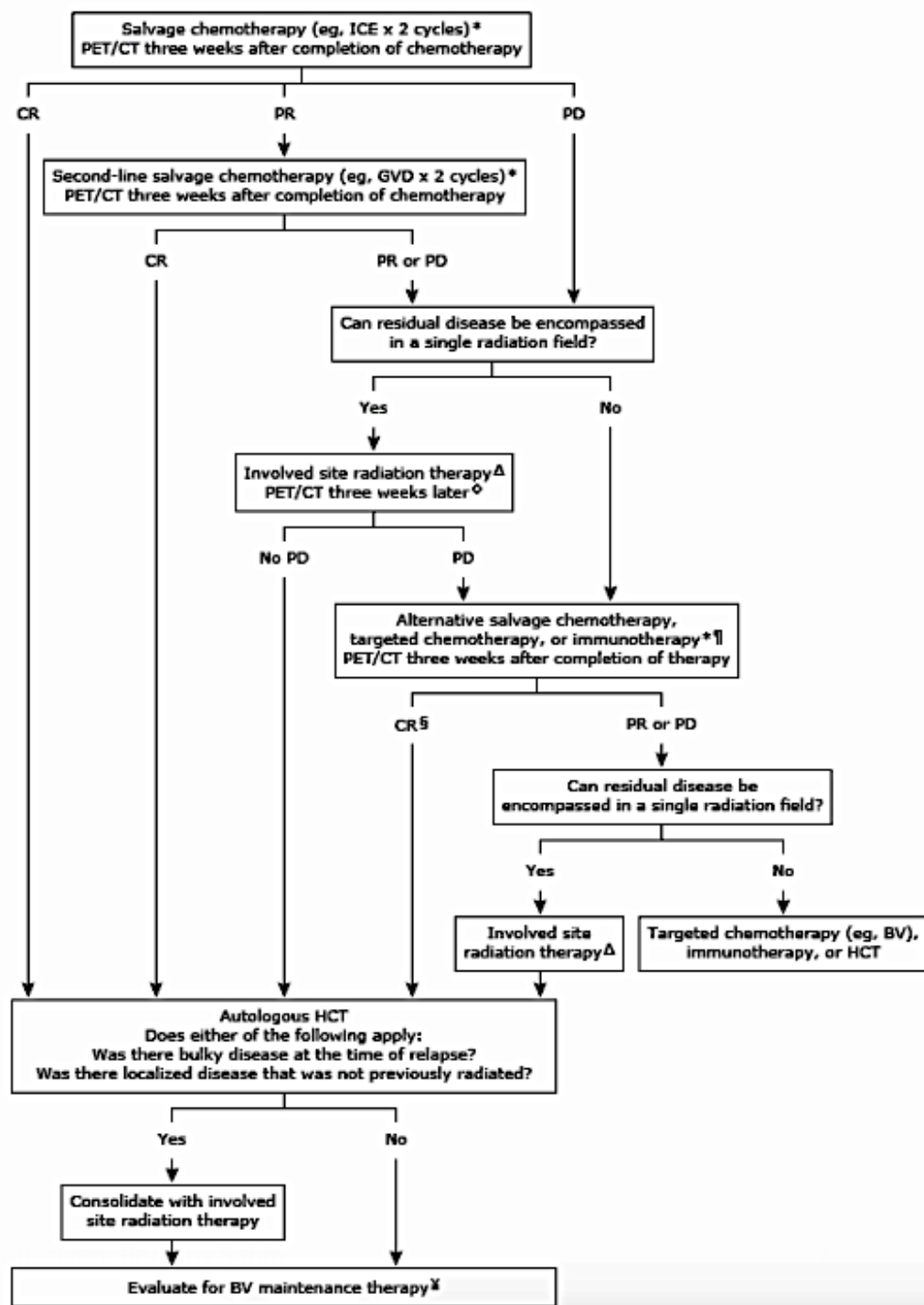
Reference	n	PET neg definition	PFS/EFS PET pos	PFS/EFS PET neg
Gentzler, et al. BJH 2014	32	Deauville 2**	52%	85%
Akhtar, et al. BMT 2013	141	< Mediastinal blood pool	49%	74%
Devillier, et al. Haematologica 2012	111	Harmonization	23%	79%
Smeltzer, et al. BBMT 2011	46	Harmonization	41%	82%
Mocikova, et al. Leukemia&Lymphoma 2011	76	Harmonization	36%	73%
Moskowitz, et al. Blood 2010*	153	Harmonization	31%	75%
Jabbour, et al. Cancer 2007*	211	< Background	27%	69%

*Publications included gallium scans

**Results similar when PET negative defined as Deauville 3

Relaps/Refrakter Tedavi Algoritimi

- ASCT öncesi CR (PET-adapte yaklaşım)
 - 1. Salvage KT (ICE)
 - RT/ 2. Salvage KT (GVD)
 - RT/ 3. KT/TT/ImmT
- ASCT sonrası ISRT konsolidasyonu
 - Bulky relaps
 - İlk lokal hastalık için öncesi RT almış
- Post-transplant İdame (Brentixumab)



Re-indüksiyon KT Rejimleri

- Erken faz çalışmaları, retrospektif veri /karışık
- ASCT öncesi ve sonrası veriler

Pre-ASCT

- ORR=%70-100
- CR=%17-88
- 3y-EFS=%30-76

Table 2. Selected clinical studies on treatment options with combination regimens in patients with relapsed/refractory cHL after ASCT

Agent	No. of patients	Median no. of prior therapies (range)	Prior ASCT	Median no. of cycles given (range)	Response, %	PFS	Reference
GVD	91	1 (NR)	36	2-6	ORR, 70 CR, 19 PR, 51	EFS 8.5 mo (prior ASCT group)	44
GemOx	24	2 (1-6)	10	4 (1-12)	ORR, 71 CR, 38 PR, 33	14 mo	45
GV	8	3 (1-11)	8	2 (2-4)	ORR, 75 CR, 50 PR, 25	NR	46
GCD	14	2 (1-8)	4	4 (1-4)	ORR, 86 CR, 50 PR, 36	NR	47
ESHAP	22	≥1 (NR)	2	4 (1-6)	ORR, 73 CR, 40 PR, 33	3-y 27%	48
GDP	23	1	0	2 (2-3)	ORR, 69 CR, 17 PR, 52	NR	49
DHAP	102	1	0	2	ORR, 88 CR, 21 PR, 67	18-mo FFTF 54%	50
ICE	13	1 (1-4)	0	2 (2-3)	ORR, 100 CR, 31 PR, 69	30-mo 69%	51 52
IGEV	91	1 (1-4)	0	4	ORR, 81 CR, 54 PR, 27	3-y 53%	53
ASHAP	56	1	0	2	ORR, 70 CR, 34 PR, 36	4-y EFS 36%	54
ChiVPP	100	0 (0-1)	0	6	ORR, 94 CR, 88 PR, 6	3-y 76%	55 56 57

Alinari L Blood. 2016 Jan 21;127(3):287-95.

17.08.17

Relaps HL-reindüksiyon, Berksoy Sahin

En Sık Kullanılan Salvage KT Rejimleri

PLATİNLİ REJİMLER

- ICE (%35 hematotox, %23 enfeksiyon, %1 nefrotox)
 - İfosfamide, carboplatin, etoposide
- DHAP (>%50 hematotox, %24 enfeksiyon, %6 nefrotox)

Pre-ASCT

ORR=%70-100

CR=%17-88

EFS=3y%30-76

HL'de Salvage Rejimler'deki sonuçlar benzerdir.

GEMCİTABİN'Lİ REJİMLER

- **GVD** (gemcitabine, vinorelbine, ve pegylated liposomal doxorubicin)
- **GDC** (gemcitabine, carboplatin, ve dexamethasone)
- **BeGEV**
(bendamustine, gemcitabine, vinorelbine)
- **IGEV** (ifosfamide, gemcitabine, ve vinorelbine)

Randomize çalışmalarla etkinlik farklılığı gösterilmiş değil

HL'de Re-İndüksiyon Rejimleri

Table 1. Summary of results with selected salvage chemotherapy regimens pre-ASCT

Salvage regimen	n of patients	Response rate (%)	Complete response rate (%)	Successful PBSC collection (%)	Outpatient	Reference
DHAP	102	89	21	96	No	[12]
ICE	65	85	26	86	No	[15]
IGEV	91	81	54	99	Yes	[18]
GVD	91	70	19	NR ^a	Yes	[17]
GDP	34	62	10	97	Yes	[19]

^aAll patients intended for ASCT were able to receive it.

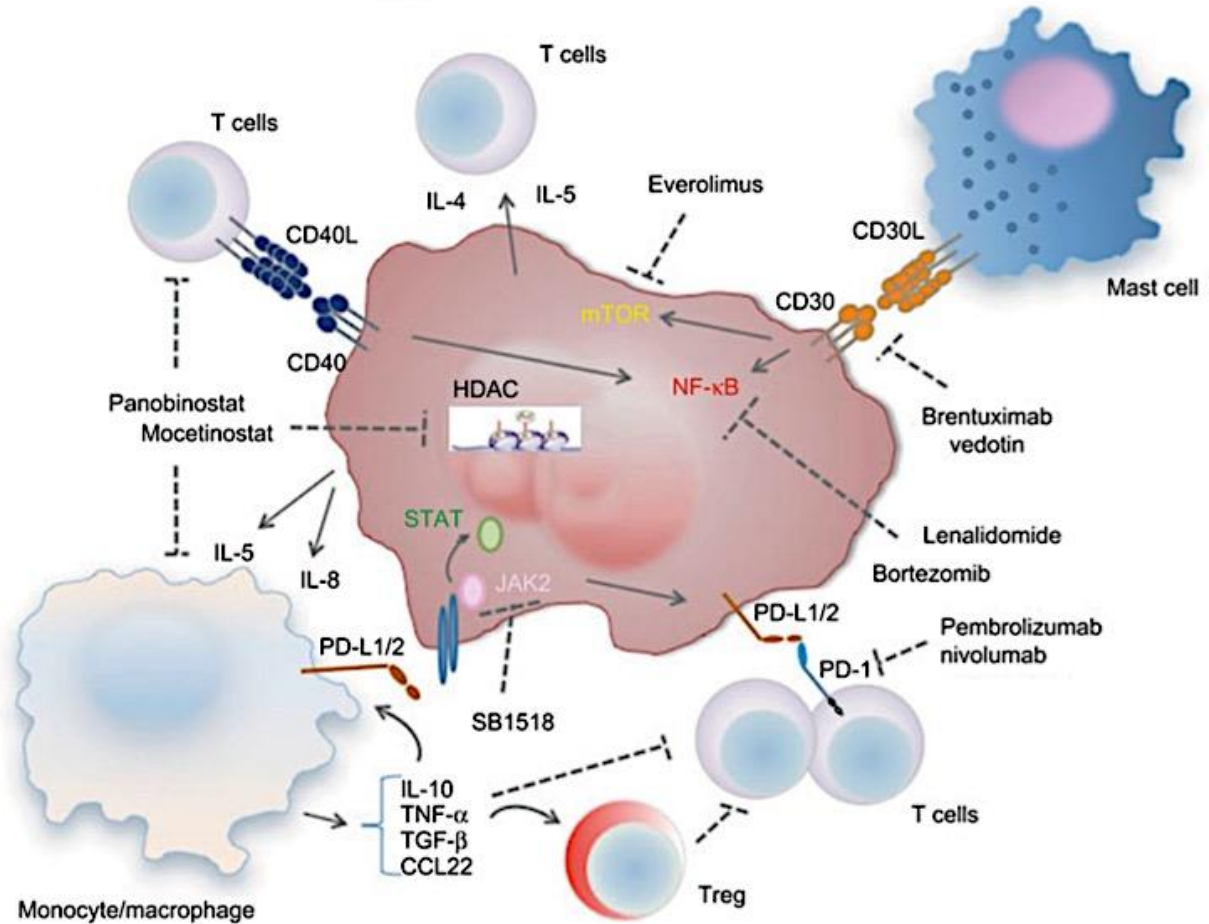
Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplant; DHAP, cisplatin, cytarabine, and dexamethasone; GDP, gemcitabine, dexamethasone, cisplatin; GVD, gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin; ICE, ifosfamide, carboplatin, and etoposide; IGEV, ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine; NR, not reported; PBSC, peripheral blood stem cell.

JASON H. MENDLER, The Oncologist 2009;14:425–432

HL'de Salvage Rejimler'deki sonuçlar benzerdir. Değişimler yeni kemoterapi ajanlarından çok sinyal iletim yolak ve immunoterapi alanındaki yeni ajanların tedaviye eklenmesi ile olacaktır

Refrakter'lik ve Relaps Gelişmesinde Önemli Olan Mekanizmalar

- Mikro-çevrenin rolü
 - Makrofaj
 - T hücresi
 - HL ve mikroçevre hücre etkileşimi
- HL hücresinde Sinyal iletim yollarının aberan aktivasyonu
 - NF-κB aberan aktivasyonu
 - bortezomib ve lenalidomide
 - PI3K yolak değişiklikleri
- EBV Enfeksiyonu



Theodoros Karantanos, Blood Lymphat Cancer. 2017 ; 7: 37–52.

Yeni Tedavi Seçenekleri

- **Malign Hücrelerin Hedeflenmesi**

- CD30 aşağıdoğru sinyal iletim yolağı,
- JAK–STAT
- PI3K–Akt–mTOR.

- **Tumor mikroçevresinin hücresel bileşenlerinin hedeflenmesi**

- Bortezomib ve lenalidomide
- PD-1/PD-L1 pathway
- HDAC inhibitörleri

Yeni Ajanlarla Tedavi Opsiyonları

- Yeni Ajanların çoğu ASCT sonrası denenen ilaçlardır,
- Beklenen: CR'ı yüksek olanlar re-indüksiyona ekleme
 - Brentixumab V.
 - Nivolumab
 - Pembrolizumab
- Toksisitesi az olanlar kombinasyonlara girmekte

Table 3. Selected clinical studies on treatment options with novel agents in patients with relapsed/refractory cHL after ASCT

Agent	No. of patients	Prior ASCT	Response, %	PFS	Reference
Brentuximab	102	102	ORR, 75 CR, 34 PR, 41	5.6 mo	28
Nivolumab	23	18	ORR, 87 CR, 17 PR, 70	24-wk 86%	29
Pembrolizumab	15	10	ORR, 53 CR, 20 PR, 33	NR	30
Lenalidomide	36	31	ORR, 19 CR, 3 PR, 16	6 mo	31 58 59
Rituximab	22	18	ORR, 22 CR, 4.5 PR, 18	7.8 mo	60
Everolimus	19	16	ORR, 47 CR, 5 PR, 42	7.2 mo	32
Vorinostat	25	11	ORR, 4 CR, 0 PR, 4	4.8 mo	61
Panobinostat	129	129	ORR, 27 CR, 4 PR, 23	6.1 mo	33

2. Basamak Tedaviler-NCCN

İyi tolere edilen ve aktivite gösteren ajanlar

- Bendamustin L203
 - Faz II, n=36 hst, ORR=%53 (CR %33), mRD= 5 ay
- Lenalidomide L204
 - ORR=%19
- Everolimus L205
 - ORR=%47

Moskowitz AJ, J Clin Oncol 2013;31:456-460.

Fehniger TA, Blood 2011;118:5119-5125.

Johnston PB, Am J Hematol 2010;85:320-324.

Bendamustin

%53 ORR (%33 CR) ile ağır tedavi almış hastalarda iyi bir seçenek olabilir

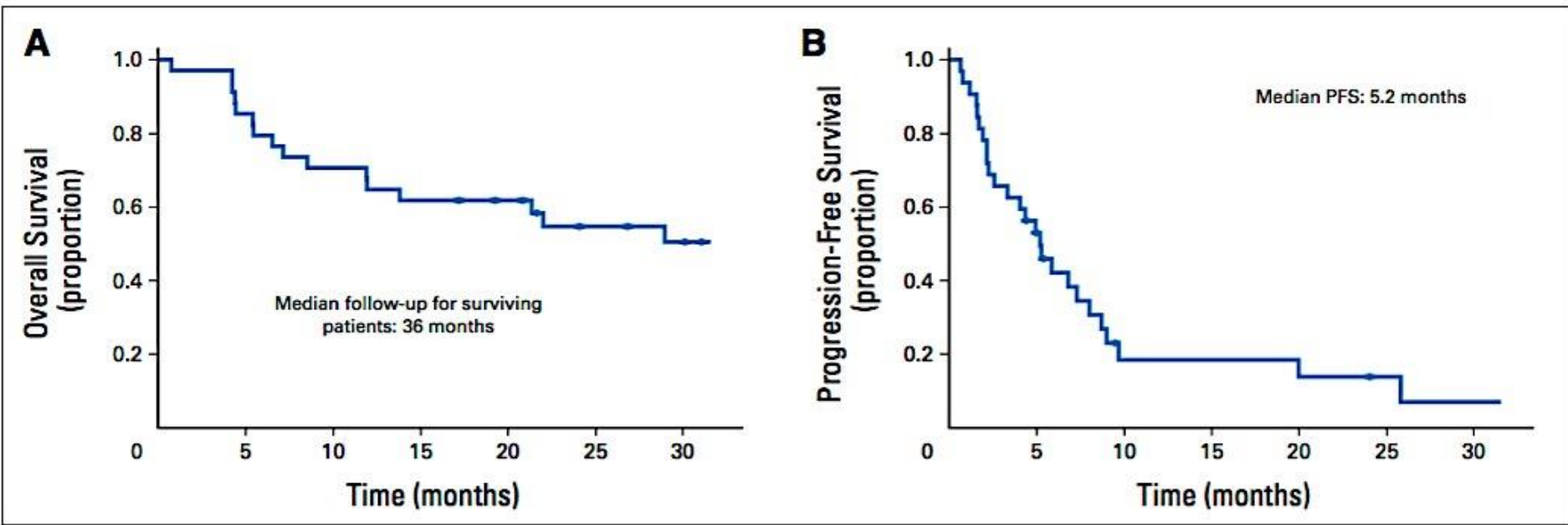
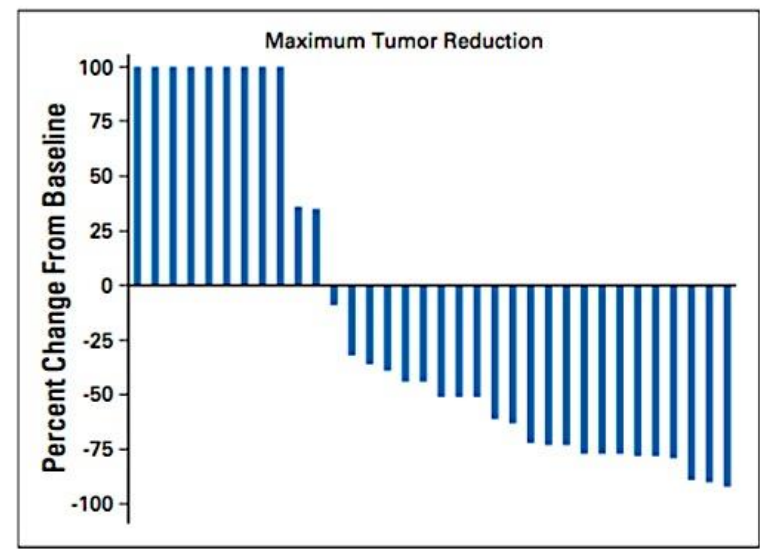


Fig 2. Kaplan-Meier survival curves of (A) overall and (B) progression-free survival (PFS).

Moskowitz AJ, J Clin Oncol 2013;31:456-460.

Relaps HL'de Everolimus Faz II Çalışma

- 19 hasta, öncesi 6 basamak tedavi almış, %84'ü ASCTsonrası
- ORR=%47 (8PR, 1CR), TTP=7.2 ay
- 4 hasta PF@12 ay, 1 hasta 36. ay: eve'e devam
- Tedaviden ayrılma: 16 progresyon, 1 toksisite, 1 enfeksiyon-ex
- Toksisite: 4/19 Gr3/4 pulmoner toksisite

Patrick B. Johnston, Am J Hematol. 2010 May ; 85(5): 320–324.

Relaps HL'de Faz II: Lenalidomide

36 yoğun tedavi (%87 SCT yapılmış) almış hasta
25 mg/d on days 1-21 of a 28-day cycle.

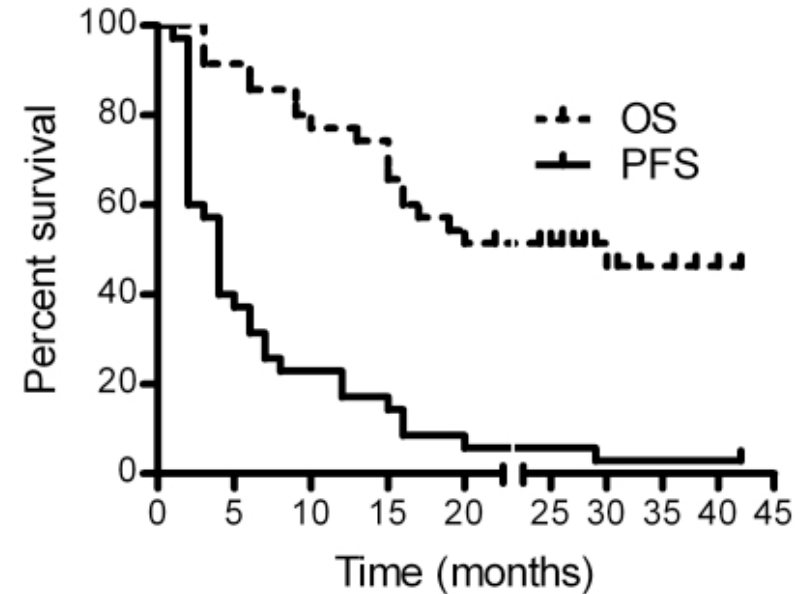
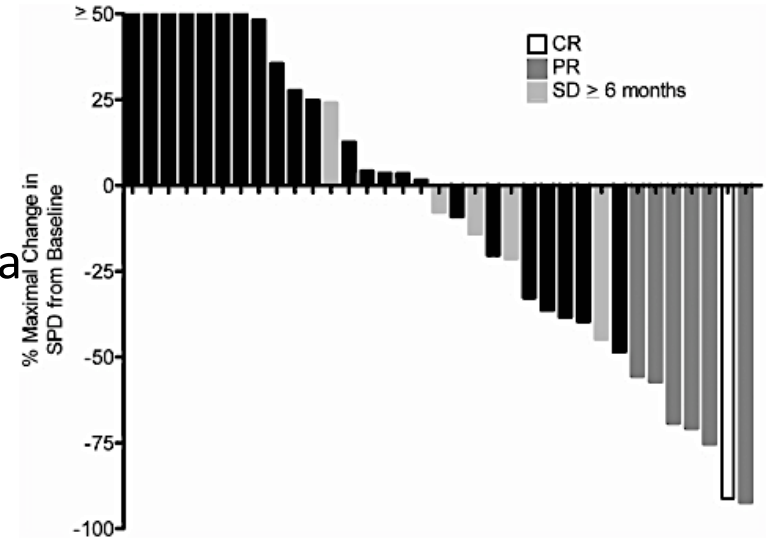
1/36 CR, 6/36 PR, ve 5/36 SD (≥ 6 ay)
ORR=%19, cytostatic ORR=% 33.

Median PFS= 4 ay ve median OS= 20 ay

Grade 3/4 YE, neutropenia % 47%,
anemia %29, ve thrombocytopenia %18

Lenalidomide Tolere edilebilen ve
kombinasyonlarda yer alabilecek bir ajan

Todd A. Fehniger, Blood 2011;118:5119-5125.



Diğer biyolojik Ajanlar

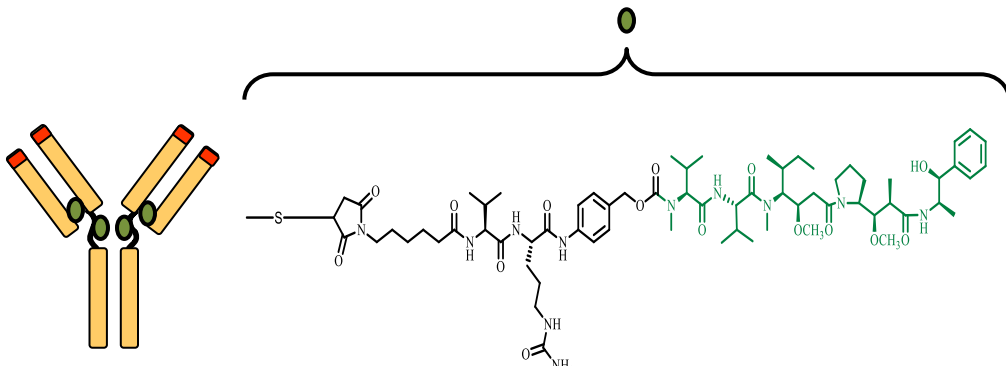
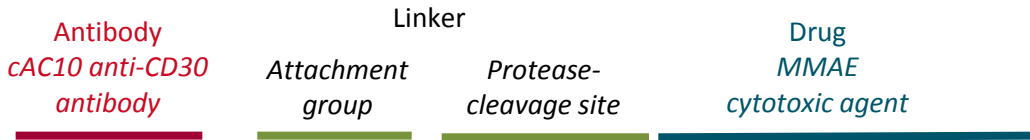
- Histone deacetylase (HDAC) inhibitörleri
 - Panobinostat ve mocetinostat
 - ORR=%27 (%4 CR)
 - Kombinasyonlar için uygun partner

- JAK / PI3 kinase inhibitörleri
 - INCB039110 +INCB040093 (Faz I)
 - ORR=%67, Txp ve tüm ajanlar kullanılmış hasta
 - Faz II ile devam

Younes A, J Clin Oncol. 2012;30(18):2197–203.

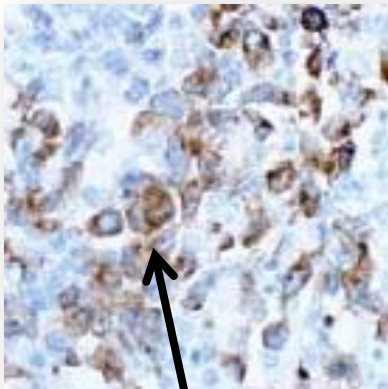
Younes A, J Clin Oncol. 2012;30(33):4161–7

Brentuximab vedotin—CD30-eksprese malignansilerde Monoklonal antikor+toksin

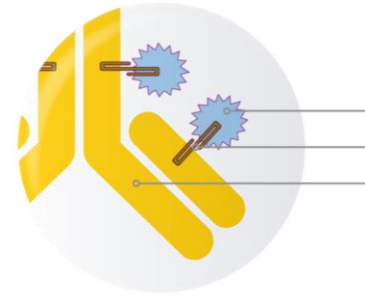
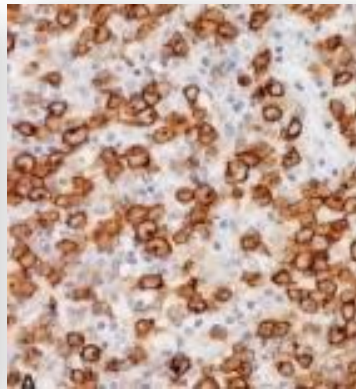


CD30+ R/R HL Post ASCT¹

CD30+ sALCL²



Reed-Sternberg cell
CD30⁺



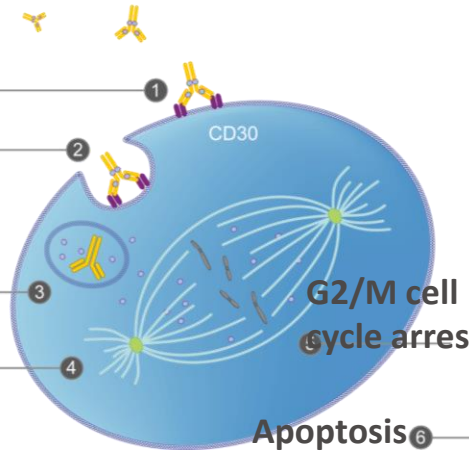
ADC binds to CD30

ADC-CD30 complex traffics to lysosome

MMAE is released

MMAE disrupts
Microtubule network

Apoptosis

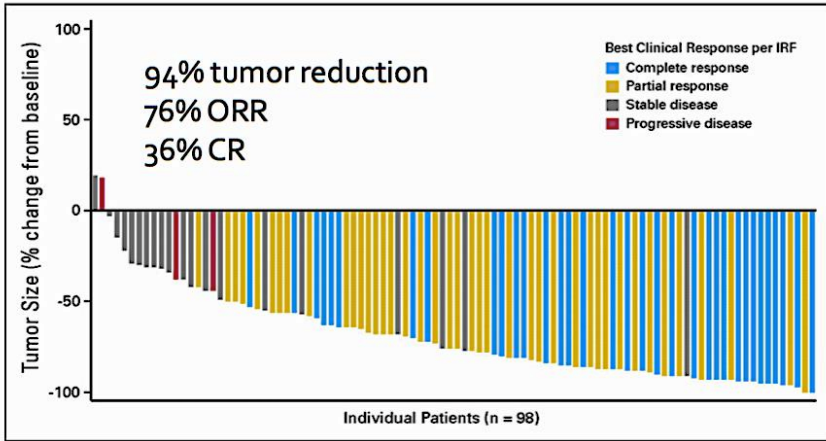


MMAE, Monomethyl auristatin E;
R/R , relapsed / refractory

¹ Courtesy of Nathwani 2012; ²Courtesy of Hoffbrand 2010.

Anti-CD30 Ab-NCCN

- Pivotal Faz II Çalışması, r/r HL, HDT/ASCR sonrası



- @CR: mRD=20.5 ay, 3 yıllık OS=40.5 ay, PFS= 9.5 ay

Younes A, J Clin Oncol 2012;30:2183-2189.

Gopal AK, Blood 2015;125:1236-1243.

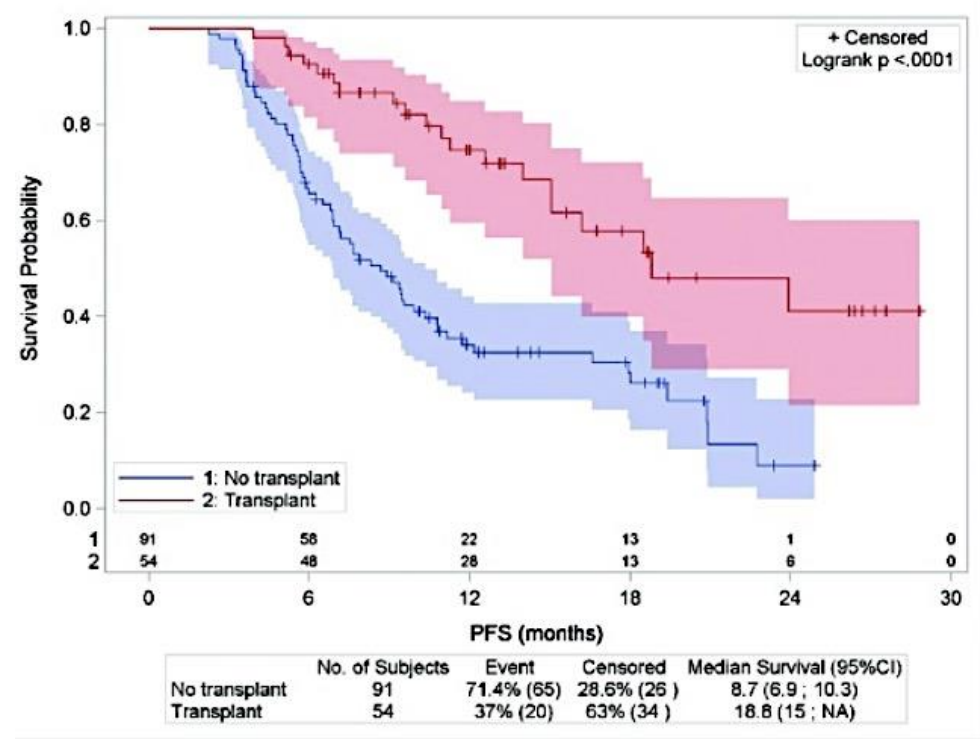
- Prospektif Faz II, r/r HL, HDT/ASCR öncesi
 - H=36, ORR=%69 (CR%33)
 - %75 ORR @Primer ref HL
 - %66 ORR@ Relaps H.
 - %90 HDT/ASCR başarılı

Chen RW, Blood 2014;124:Abstract 501.

Brentixumab'ın Transplant öncesi etkinliği veya uygunluđu

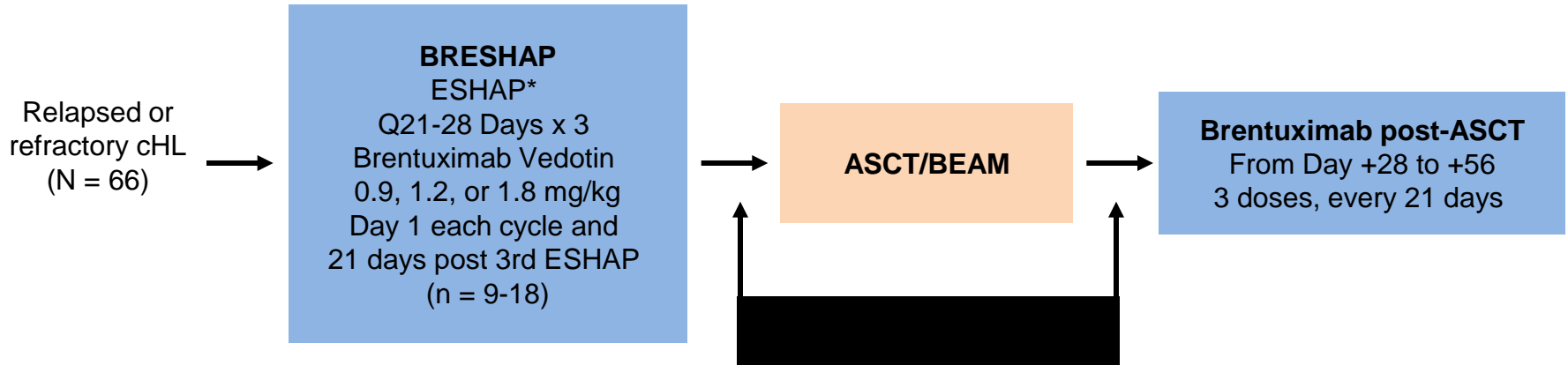
Allo/Oto Transplant Öncesi Brentixumab ile konsolidasyon

- Retrospektif çalışmada;
- PFS 18.8 vs 8.7 ay
 $p < .0001$
- Brentixumab transplant öncesi uygun bir köprü tedavi olabilir



Aurore Perrot, Haematologica. 2016 Apr; 101(4): 466–473.

Brentuximab Vedotin + ESHAP (BRESHAP) R/R cHL'da Faz I/II Çalışma



*ESHAP: etoposide 40 mg/m², 2-hr infusion Days 1-4; methylprednisone 200 mg/day Days 1-4; cytarabine 2 g/m², 2-hr infusion, 1 dose Day 5; cisplatin 25 mg/m², continuous infusion Days 1-4; G-CSF support.

- Autologous PBSC collection before cycles 2, 3 of ESHAP; CD34+ quantification: $\geq x 10^6/\text{kg}$ CD34+ cells
- Neutropenia prophylaxis: mandatory G-CSF from Day +7, peg-filgrastim recommended
- Phase II: up to 66 pts
- Primary objectives: phase I, MTD; phase II, ORR/CR after BRESHAP salvage therapy before ASCT
- Secondary objectives: toxicity and stem cell mobilization capacity after BRESHAP; and TRM, TTF, PFS, and OS after BRESHAP, chemotherapy, ASCT, and brentuximab vedotin

BRESHAP: R/R cHL'da Faz I/II Çalışma

- Tüm hastalarda $>2 \cdot 10^6/\text{Kg}$ CD34+ hücre toplandı
- Harvesting= 1 kez /47 hastada, 2 kez /13 hastada, 3 kez /2 hastada
- Pre-transplant ORR=%96 (%70CR)

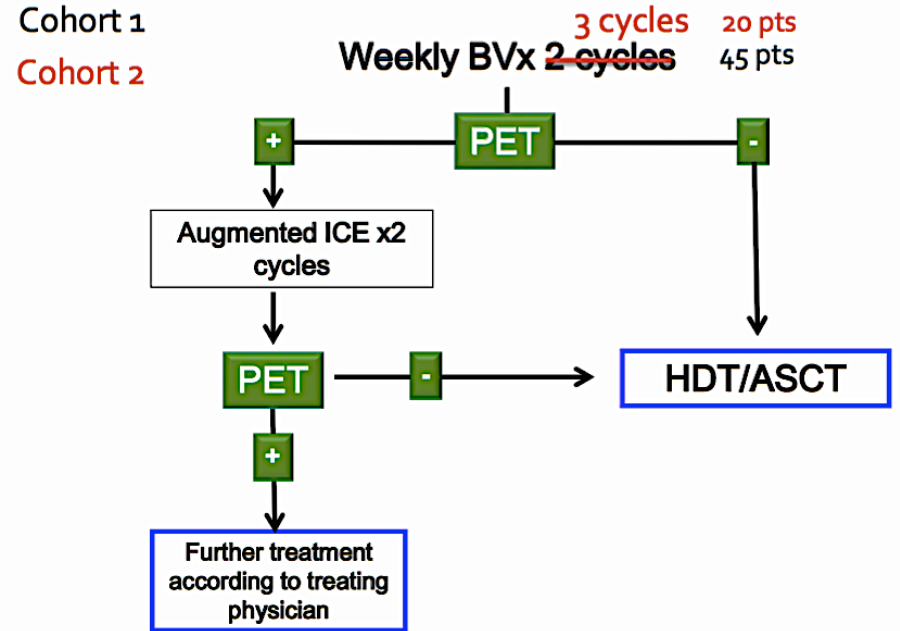
- Post-Txp: %80 metabolik CR
- 1 y-PFS: %87, 1 y-OS: %90
- BRESHAP transplant öncesi indüksiyonda oldukça etkili gözükmemekte

Garcia-Sanz R, et al. Blood 2016: 128:1109;

PET ile adapte edilmiş Pre Transplant BV → ICE: Faz II Çalışma

- 2 kür BV
 - PET negatif : SC toplama ve ASCT
 - PET pozitif : ICE
- 2 kür BV ile pre-transplant %26 CR
- 2yOS=%95, 2yPFS=%80

PET-adapted therapy with brentuximab vedotin and augICE



Moskowitz AJ, Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):284-92.

Moskowitz, AJ, et al. Blood 2017

Pre Transplant BV + Bendamustin

- Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg on day 1 with
- Bendamustine 90 mg/m² on days 1 and 2 of a 3-week cycle for up to 6 cycles.

LaCasce A, ASH Annual Meeting Abstracts 2014:293

Table 2. Stem cell mobilization and collection

	N = 33
Median number of apheresis sessions, (range)	2 (1–5)
Median CD34+ cell yield (x 10 ⁶ cells/kg), (range)	4.0 (1.7–11.8)
>2 x 10 ⁶ cells collected, n	32*

**Patient with 1.7 x 10⁶ cells collected was able to undergo transplant with engraftment.*

Table 1. Best response on combination therapy

	N = 48	
	n (%)	95% CI
Best clinical response*		
CR	40 (83)	69.8, 92.5
PR	6 (13)	
SD	1 (2)	
PD	1 (2)	
ORR (CR + PR)	46 (96)	85.8, 99.5

**Prior to ASCT.*

Brentixumab+Ipilimumab

Combination Approaches

Brentuximab Vedotin + Ipilimumab

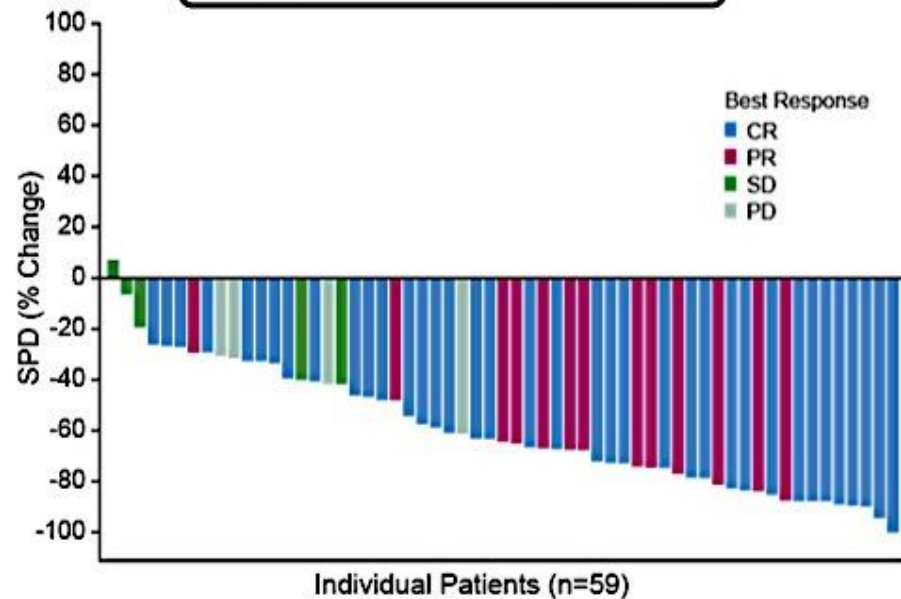
- Patients with relapse/refractory HL (n=12) were treated with brentuximab vedotin + ipilimumab
- ORR: 67%
- CR: 42%
- Clinical benefit: 83%
- Most common AEs: diarrhea, rash, and peripheral sensory neuropathy

Diefenbach CS, et al. ASH 2015. Abstract 585.

Brentixumab + Nivolumab

85% objective response rate with 63% complete

SPD change from baseline



	N = 59 n (%)
Complete response (CR)	37 (63)
Deauville ≤ 2	29 (49)
Deauville 3	7 (12)
Deauville 5 (biopsy neg)	1 (2)
Partial response (PR)	13 (22)
Deauville 4	7 (12)
Deauville 5	6 (10)

Brentixumab'lı Yeni Re-indüksiyon Rejimleri

Regimen	Pt #	Rel	Primary Ref	PET negative pre-ASCT	ASCT %	PFS ITT	Reference
Benda-GV	59	27	32	73%	73	63% at 2 yrs	Santoro JCO 2016
*BV-ESHAP	66	26	40	70%	92	Too soon	Garcia-Sanz ASH 2016
*Benda-BV	54	27	27	74%	74	63% at 2 years	LaCasce ASH 2015
*BV-ICE	16	5	11	69%	75	Too soon	Cassaday ASH 2016
*BV-DHAP	12	10	2	90%	100	Too soon	Hagenbeek ISHL 2016
BV → Sequential ICE	65	31	34	83%	98	82% at 3 yrs	Moskowitz Blood 2017
BV → Sequential Salvage therapy	37	13	24	73%	89	72% at 18 mo	Chen BBMT 2015
*BV-Nivo	62	34	28	63%	na	na	Herrera, Lugano 2017

HDT/ASCR sonrası konsolidasyonda BV

AETHERA Çalışması

- 329 H, yüksek risk'li grupta randomize Ç
 - Refrakter, erken relaps, ektranodal geç relaps
 - BV konsolidasyonu (vs Plsb) ile PFS tüm risk gruplarında uzamış
 - PFS: 42.9 vs 24.1 ay, 2yPFS=%63 vs %51, p=.0013
 - OS: NS, p=.6204
 - Tolerans iyi:
 - En sık YE: PNP=%56, ÜSYE=%26, N.peni=%35, halsizlik %24
- Primer refrakter hastada BV ASCT sonrası 1 yıl idame şeklinde önerilmekte ama öncesi BV alanda durum belli değil

Moskowitz CH, The Lancet 2015;385:1853-1862.

Sonuç olarak Brentuximab

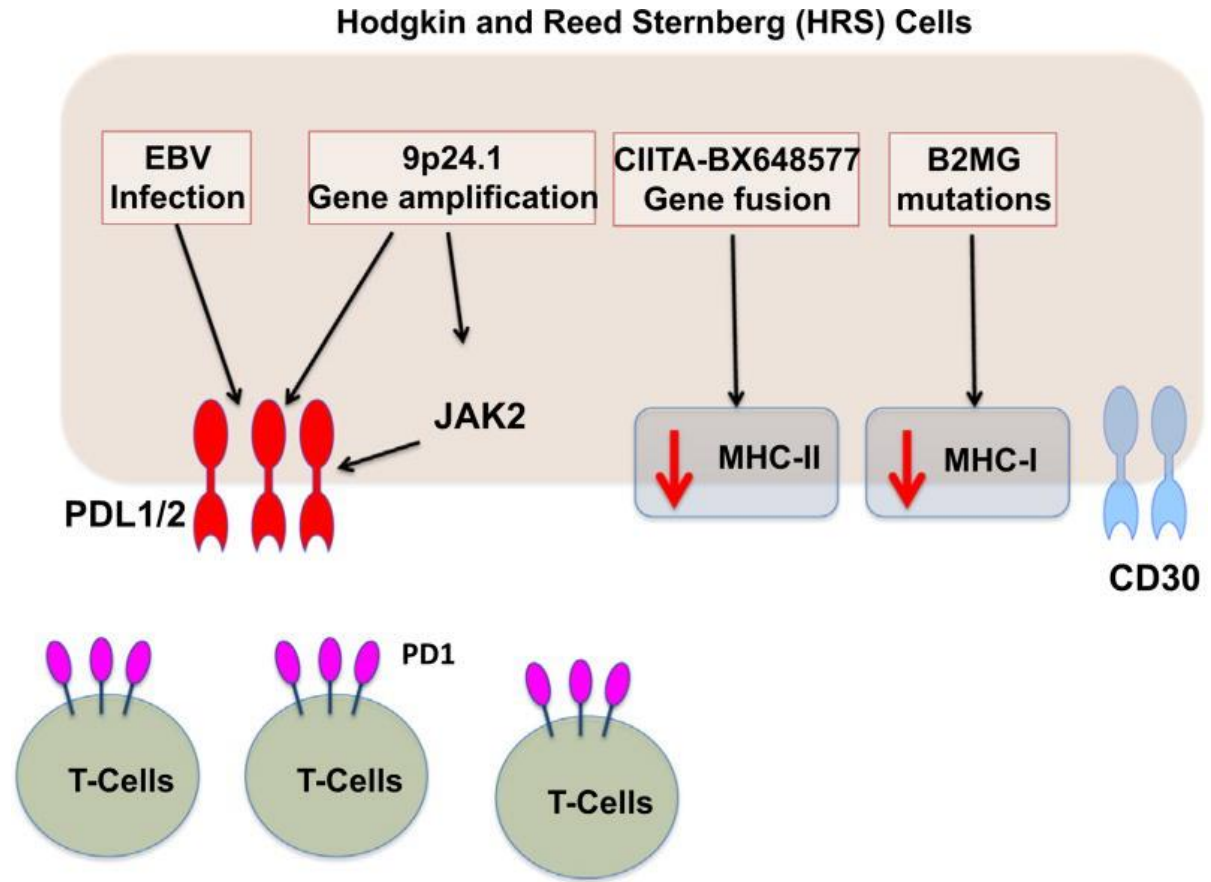
- ASCT sonrası, Relaps /refrakter HL hastalarında standart tedavi
 - Post-Transplant idame Brentixumab almış hastalardaki progresyonda etkinliği belirsizdir
 - Nivolumab sonrası progresyondaki etkinliği belirsizdir
- Transplant mümkün olmayan
 - Yaşlı, komorbid'leri olan hastalarda standart önerilmekte
- Pre-Transplant re-indüksiyonda, Brentixumab CR'ı artırırken SC-toplamaya olumsuz etki etmemekte

İmmunoterapi

- PD1 /PDL1 İnhibitörleri
 - Nivolumab
 - Pemrolizumab
- CAR T-cell

PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonunun Hodgkin Lenfoma'da Regülasyonu

- EBV
- 9p24.1 gen amplifikasyonu
- MHC I ve II ekspresyon değişiklikleri

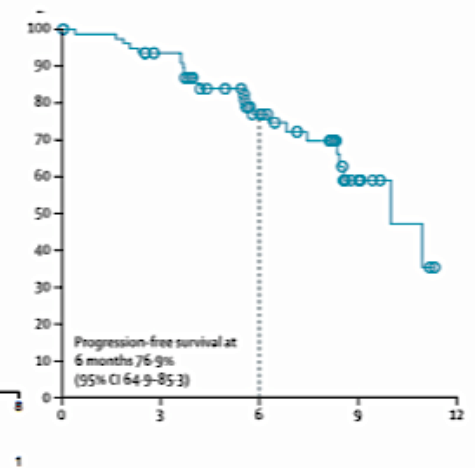
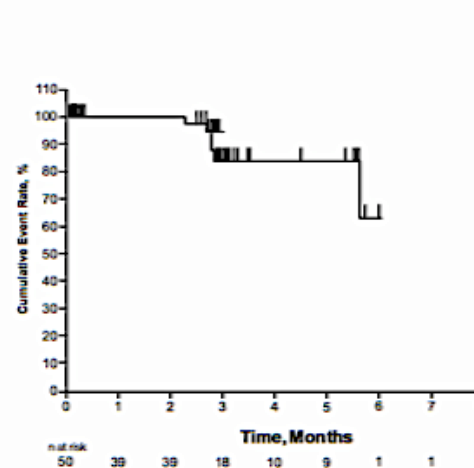
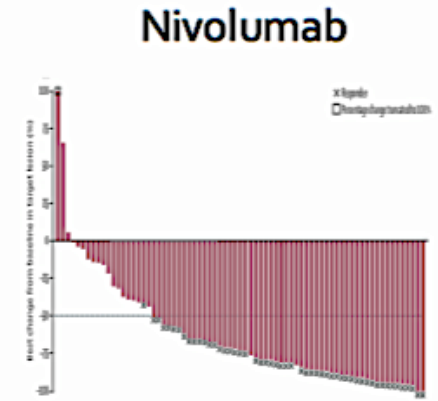
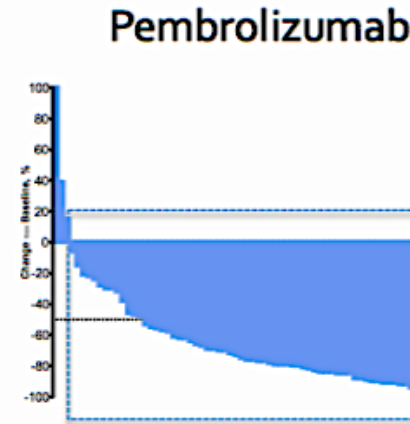


Semin Hematol. 2016 Jul; 53(3): 186–189.

ASCT ve Brentixumab sonrası PD1 İnhibitörleri

	Pembro	Nivo
Patients	69	80
Age	34 (19-64)	37 (28-48)
Prior Tx	4 (2-12)	4 (3-15)
Prior BV	100%	100%
Prior auto-SCT	100%	100%

	Pembro	Nivo
ORR	72%	66%
CR (IR)	22%	9%
CR (doc)	22%	22%
PR	51%	58%
SD	13%	23%
POD	6%	8%

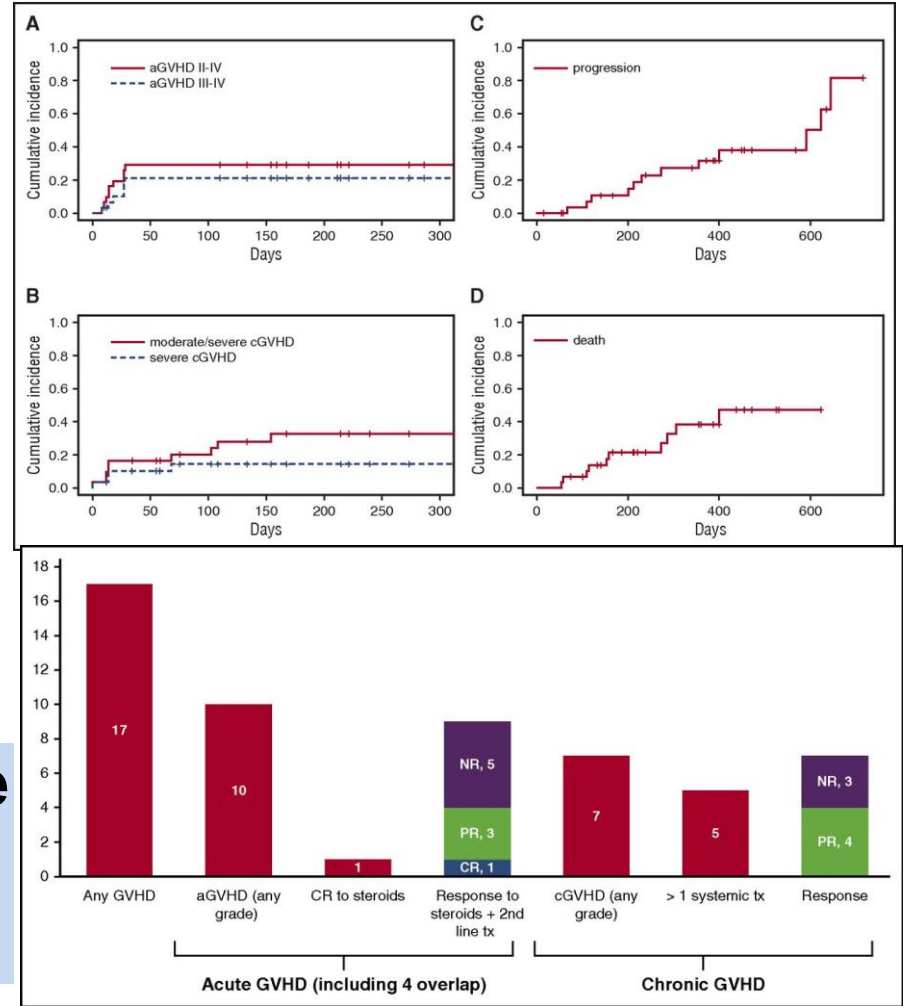


Chen, et al, *JCO* 2017

Younes et al, *Lancet Oncol* 2016

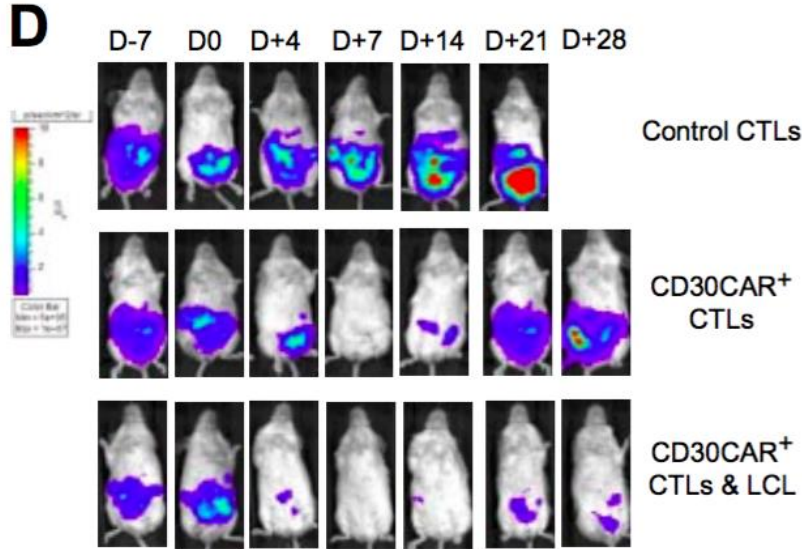
Allojeneik Nakil Sonrası Anti PD1 ve GVHD

Anti-PD-1 uygulama sonrası Klinik anlamlı olayların insidansı az değil



Tedavi gerektiren aGVHD ve cGVHD sıklığı ve Tedaviye yanıtları

R/R HL'de CD30 eksprese eden CAR T-Cell Faz I Çalışma



Savoldo B, Blood. 2007;110:2620-2630

- Yoğun tedavi görmüş 18 H
- Doz: 1.56×10^7 CAR-(+) T cell / kg
- Toksikite: 2/18 Gr 3
- Etkinlik: 7/18 (%39) hastada PR, 6/18 SD

Bu tedavi güvenli, aktif ve uygulanabilir gözükmemekte

Wang CM, Clin Cancer Res. 2017 Mar 1;23(5):1156-1166

Relaps Hastalıkta Sistemik Tedavi (Transplantsız) -NCCN önerileri

- Tüm hastalarda
 - 2. basamak tedavi \pm ISRT \pm ASCT;
 - Biyopsi
 - Re-Staging
- PET – Deaville kriterlerine göre ek tedaviler önerilebilir
- 2. basamak Sistemik Tedavi bazı relaps hastalıkta önerilmekte L218
- Bazı çalışmalarda: sadece minimal reziduel hastalıkta önerilmekte L219
- Seçilmiş hastalarda
 - iyi faktörleri olan,
 - uzun DF interval

Sweetenham JW, Bone Marrow Transplant 1997;20:745-752.

Bierman PJ, Ann Oncol 1996;7:151-156.

2. Basamak Radyoterapi

- RT: Seçilmiş hastada etkili olabilir
 - 5y-FFTF=%28, 5y-OS=%51
- RT+KT (ICE+IFRT): pre-HDT/ASCR
 - ORR=%88, EFR=%68

Josting A, . J Clin Oncol 2005;23:1522-1529.

Hangi hastalarda RT?

- İyi PS, Erken Evre relaps, B semptom yoksa;
- Özellikle de
 - başta favorable erken evre,
 - sadece KT almış ve
 - relaps önceki hastalık yerinde ise

Moskowitz CH, Blood 2001;97:616-623.

Sonuç

- Relaps / refrakter HL'da standart tedavi YDT+ASCT olmasına karşın; PET adapte stratejilerle;
- Re-indüksiyonda daha etkili tedaviler oluşturulabilir
 - Özellikle Brentixumab'lı kemoterapi kombinasyonları (komine veya ardışık) umut vermektedir
- ASCT / Brentixumab sonrası, elde edilen yüksek CR ile PD1-inhibitörlerinin önümüzdeki dönemde re-indüksiyon tedavilerine eklenmesi beklenebilir