

# Linfoma de Hodgkin refractario/recaído en Pediatría

Relapsed/refractory pediatric Hodgkin lymphoma

Zubizarreta P

*Jefe de Servicio de Hematología y Oncología Hospital de Pediatría Garrahan*

pzubizarreta@garrahan.gov.ar



LINFOMA DE HODGKIN  
REFRACTARIO/RECAÍDO:  
OPCIONES TERAPÉUTICAS

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 • Número Extraordinario  
II Jornadas Latinoamericanas de la SAH: 62-71  
Noviembre 2018

**Palabras claves:** pediatría,  
linfoma de Hodgkin,  
recaída.

**Keywords:** children,  
Hodgkin lymphoma,  
relapse.

El linfoma de Hodgkin clásico (LHc) se caracteriza histológicamente por un escaso número de células malignas en un microambiente dominado cuantitativamente por células inmunitarias reactivas. El inmunofenotipo característico de la célula de Hodgkin/Reed Sternberg (HRS) es fuertemente positivo para CD30 e IRF4. El CD15 se observa en sólo el 75% de los casos<sup>(1-5)</sup>. Las células de HRS, en contraste, no tienen una expresión significativa de marcadores clásicos de linaje B como el CD20 y el CD79a, así como factores de transcripción de linfocitos B (Oct-2, BOB.1, PU.1) con excepción del PAX5 presente en la mayoría de los casos<sup>(6-10)</sup>. La pérdida de los rasgos fenotípicos de linaje B responde a varios mecanismos que probablemente funcionen siner-

gísticamente. Se ha descrito hipermetilación de promotores, silenciamiento epigenético de reguladores claves de la progenie B, patrones de expresión aberrante de moduladores de la cromatina como las proteínas de grupo polycomb e hiperregulación de antagonistas de la transcripción (ID2, NOTCH1)<sup>(11-14)</sup>. Estos hallazgos pueden promover el desarrollo de estrategias que interfieren con el programa de regulación epigenética como el mocetinostat, panobinostat o vorinostat, a más que estos agentes tienen también efectos antiproliferativos e inmunomoduladores<sup>(15-18)</sup>. Otra estimulante vía de estudios in vitro busca restaurar el fenotipo B mediante moléculas de regulación epigenética que, con el agregado de trióxido de arsénico, han logrado la re-expresión de

CD20, un blanco clásico en el tratamiento de linfomas de linaje B, sobre el que se puede actuar con anticuerpos anti CD20 u otras pequeñas moléculas como idelalisib e ibrutinib<sup>(19,20)</sup>. Además, la restauración de la expresión de CD19 podría incorporar a las células T con receptores quiméricos de antígeno (CART), dirigidas contra el CD19 o los anticuerpos bi-específicos anti CD3/CD19 (blinatumomab)<sup>(21,22)</sup>. La molécula conjugada anticuerpo-droga brentuximab-vedotin (BV) es una inmunoglobulina G1 monoclonal recombinante quimérica unida en forma covalente a la monometil auristatina E, un agente que inhibe el ensamble de la tubulina en los microtúbulos. Al unirse al epítipo CD30, fuertemente expresado por las células de HRS, mediante el anticuerpo específico, la droga se internaliza e induce la apoptosis de la célula de HRS<sup>(36-37)</sup>. El BV se está utilizando en varios esquemas de tratamiento de segunda línea, tratamientos de salvataje o consolidación luego de la quimioterapia de altas dosis seguida trasplante de células hemopoyéticas autólogas (TCHA) en pacientes de alto riesgo<sup>(23-25)</sup>.

Se ha publicado recientemente una mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP) en la rama tratada en primera línea con doxorubicina-vinblastina-dacarbacina-BV vs el clásico esquema ABVD como reporte preliminar del estudio aleatorizado internacional ECHELON-1<sup>(26)</sup>.

El CD30 ha sido explorado también como blanco de células CART específicas. Un dato interesante es que estas células actúan sobre la célula blanco con independencia del complejo mayor de histocompatibilidad, cuyos antígenos de clase I y II se encuentran poco expresados en las células de HRS<sup>(27-29)</sup>.

Aproximadamente un 40% de los LHc están asociados al virus de Epstein-Barr (VEB), porcentaje que tiende a ser más elevado en países con ingresos medios y bajos y en pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias<sup>(30)</sup>. La expresión del VEB corresponde al patrón de latencia tipo II, con positividad para EBER, LMP-1, LMP-2 y EBNA. El uso de líneas celulares de linfocitos T citotóxicos EBV específicos puede constituir una manera atractiva de contribuir al control de la enfermedad<sup>(31-33)</sup>.

Asimismo, otras dianas potenciales, como el MAGE4A, la survivina, PRAME, etc. se han identificado y explorado<sup>(34,35)</sup>. Muy recientemente un estudio pudo identificar la presencia de CD83 en la membrana de las células de HRS con efectos inmunode-

presores sobre linfocitos B y T a los que se incorpora por trogocitosis y su expresión soluble (sCD83) como potencial nuevo biomarcador para LH. El CD83 es también blanco potencial de un anticuerpo monoclonal con efecto directo de citotoxicidad mediada por anticuerpos y revirtiendo sus efectos inmunosupresores<sup>(36)</sup>.

Varias alteraciones genéticas causan la activación aberrante de las vías de señalización canónica y no-canónica del NF- $\kappa$ B<sup>(37-40)</sup>. Del mismo modo, la activación de la señalización del JAK-STAT se debe a ganancias aberrantes<sup>(41,42)</sup> o mutaciones que inactivan a reguladores negativos (SOCS1 y PTPN1)<sup>(43,44)</sup>. Existen inhibidores de JAK como el pacritinib o ruxolitinib evaluados en estudios clínicos con pobres resultados<sup>(45,46)</sup>. Se ha propuesto actuar sobre las PIM kinasas, altamente expresadas en la superficie de la célula de HRS, para inhibir tanto la vía de señalización NF- $\kappa$ B como la del JAK-STAT<sup>(47)</sup>. Los inhibidores de la vía de señalización PI3K-AKT se han utilizado con el mismo objetivo (everolimus)<sup>(48,49)</sup>.

Luego de la exposición a antígenos y a la activación de los linfocitos T se expresan los puntos de regulación inmunes (*immune checkpoints*) en la superficie de las células T para inhibir la función citotóxica. Este mecanismo normal es aprovechado por las células malignas para escapar a la detección por el sistema inmune<sup>(50)</sup>. El LHc tiene una alta expresión de PD-L1 debido a ganancia en el número de copias del 9p24.1, la activación vía JAK2 y la infección por VEB<sup>(64,65)</sup>. El punto de regulación clínicamente más relevante en LHc es PD-1. Su ligando (PD-L1) no sólo está presente en la superficie de las células de HRS, sino también en los macrófagos asociados al tumor que contribuyen aún más al agotamiento de los linfocitos T<sup>(51,52)</sup>. La unión PD-1/PD-L1 bloquea la función antitumoral de las células T inhibiendo la señalización de receptores co-estimuladores e induciendo la transcripción de genes conocidos como supresores de la función de los linfocitos T<sup>(53)</sup>. Además de PD-1, otros puntos de regulación inmune pueden expresarse en la superficie de los linfocitos T (i.e. CTLA-4, LAG-3, TIM 3, 2B4, CD160, BTLA y CD112R/TIGIT), contribuyendo al agotamiento de la función T. Los inhibidores de los puntos de regulación inmune (*immune checkpoint inhibitors*), nivolumab, pembrolizumab y avelumab, constituyen una estrategia efectiva revirtiendo el proceso de agotamiento de los linfocitos T y restaurando su

función citotóxica<sup>(54,55)</sup>. Paralelamente las células de HRS que más expresan los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, tienen la mayor probabilidad de responder a los inhibidores inmunes de los puntos de regulación (IIC).

Inicialmente se evaluó nivolumab como anti PD-1 (CHECKMATE 039) en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico refractario/recaído (LHcrr) intensamente pretratados, la mayoría de ellos con TCHA, lográndose una tasa de remisión completa (RC) de 17%<sup>(56)</sup>. En otro estudio (KEYNOTE 013) se probó pembrolizumab en pacientes de similares características obteniéndose una tasa de RC de 16%<sup>(57)</sup>. Se ensayaron estas drogas en nuevas cohortes de tratamiento (CHECKMATE 205 y KEYNOTE 087) demostrándose una respuesta similar tanto al nivolumab como al pembrolizumab, independiente del historial de tratamientos previos. Los pacientes con LHcrr respondieron a los inhibidores de PD-1 en un 70%, lográndose una RC en el 20% con duración de la respuesta que parecería ser mayor que con el BV<sup>(58,59)</sup>. Inhibidores de PD-L1 (avelumab) demostraron también efectividad con una tasa de RC de 7%<sup>(60)</sup>. La asociación de nivolumab e ipilimumab (anti CTLA-4) tuvo las mismas tasas de respuesta que con la monoterapia anti PD-1, pero se observaron efectos adversos grado 3 de tipo inmune con mayor frecuencia (ensayo CHECKMATE 039). Por el contrario la asociación nivolumab-BV se probó en primeras recaídas, lográndose una tasa de RC significativamente superior (61%)<sup>(61)</sup>. En un reporte preliminar la asociación de nivolumab con quimioterapia ABV resultó en tasas de RC de 67%<sup>(62)</sup>.

Los pacientes tratados con IIC requieren de nuevas modalidades de estudios de imágenes, ya que el PET-TC da resultados positivos llamados de “pseudoprogresión” en función a la actividad inflamatoria-inmune que estos agentes promueven localmente<sup>(63)</sup>.

Los efectos adversos de autoinmunidad que pueden desencadenar los IIC se deberán evaluar cuidadosamente en el corto y largo plazo antes de establecer su uso en primera línea.

La particular fisiopatología del LHc ofrece una larga lista de biomarcadores potenciales que pueden ser útiles para el diagnóstico, la respuesta al tratamiento y la detección de una recaída, tanto en la evaluación del tejido tumoral como basados en estudios en sangre periférica que podrán sumarse a las técnicas de imágenes actualmente en uso.

Afortunadamente la mayoría de los niños con LHc se curan con un tratamiento de primera línea. Los tratamientos actuales logran una SLP que ronda el 85% a los 5 años. A la fecha diferentes combinaciones de quimioterapia pueden lograr una remisión completa de la enfermedad, y en los grupos de menos riesgo no se requiere un tratamiento de radioterapia adicional en primera línea. Existe una tendencia a disminuir la toxicidad acumulativa de la quimioterapia así como la necesidad de indicación de radioterapia de consolidación, aún en enfermedad más avanzada. Los buenos resultados de los tratamientos de primera línea y la enorme diversidad de esquemas alternativos de rescate limitan las oportunidades de evaluar con solidez estadística la efectividad de éstos últimos.

Se han identificado factores pronósticos desfavorables en una recaída<sup>(66)</sup>: la presencia de síntomas B (fiebre, pérdida de peso e hiperhidrosis nocturna) la presencia de enfermedad extra-ganglionar<sup>(67)</sup>, la recaída temprana (entre 3 y 12 meses después de finalizado el tratamiento)<sup>(68,69)</sup> y la mala respuesta al tratamiento inicial de segunda línea<sup>(69)</sup>.

Los pacientes que recaen con enfermedad localizada favorable (recaída  $\geq$  12 meses después de terminar el tratamiento) y cuyo tratamiento inicial fue reducido en quimioterapia y radioterapia, tienen excelentes posibilidades de controlar la enfermedad a largo plazo con un nuevo tratamiento de quimio y radioterapia de mayor intensidad<sup>(70,71)</sup>. Pero los pacientes con enfermedad que demuestra resistencia a diferentes líneas de quimioterapia, aún con TCHA, requieren opciones terapéuticas alternativas. Resulta evidente que en futuros ensayos clínicos se deberán probar nuevos conceptos terapéuticos en conjunto con biomarcadores con valor predictivo.

Los esquemas de segunda línea que se utilizaron con evidencia bibliográfica en pacientes pediátricos con LHcrr se enumeran a continuación:

- o ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido)<sup>(72)</sup>.
- o Ifosfamida y vinorelbina, con o sin bortezomib<sup>(73,74)</sup>.
- o Vinorelbina y gemcitabina<sup>(75)</sup>.
- o IEP/ABVD/COPP (ifosfamida etopósido, prednisona/doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina/ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona)<sup>(68)</sup>.
- o Etopósido, prednisolona, ifosfamida y cisplatino (EPIC)<sup>(76)</sup>.

- o APE/ESHAP (citarabina, cisplatino y etopósido)<sup>(77,81)</sup>.
- o MIED (dosis altas de metotrexato, ifosfamida etopósido y dexametasona)<sup>(78)</sup>.
- o Rituximab (para pacientes con enfermedad positiva para CD20) solo o combinado con quimioterapia de segunda línea<sup>(79)</sup>.

La consolidación de los tratamientos de LHcrr en pacientes con enfermedad quimiosensible se considera curativo para aproximadamente el 50% de los casos con quimioterapia mieloablativa seguida de TCHA<sup>(79-93)</sup>.

Este abordaje se recomienda para quienes presentan refractariedad inicial a las primeras líneas de tratamiento o una recidiva con enfermedad diseminada dentro del primer año del diagnóstico o para aquéllos que presentan una recidiva después de un tratamiento inicial que incluyó poliquimioterapia intensiva (alquilantes y antraciclinas) y radioterapia. El TCHA se ha preferido para los pacientes con LHc que recaen debido a que tradicionalmente la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) ha sido alta en el trasplante alogénico<sup>(95)</sup>. Después del TCHA la tasa de supervivencia global (SG) proyectada fue de 45 a 70 % y la tasa de SLP de 30 a 89 %<sup>(88,95-98)</sup>.

El método más comúnmente utilizado para un trasplante de células madre periféricas es el régimen BEAM (carmustina -BCNU-, etopósido, citarabina, melfalán) o el régimen CBV (ciclofosfamida, carmustina, etopósido)<sup>(86,88,89,96-98)</sup>.

Se han utilizado otros regímenes preparatorios sin carmustina, incluso dosis altas de busulfano, etopósido y ciclofosfamida<sup>(99)</sup>.

Para los pacientes cuyo TCHA fracasó o los pacientes con enfermedad resistente a la quimioterapia, se ha utilizado el TCH alogénico con resultados alentadores<sup>(76,95,100-102)</sup>. En las investigaciones sobre trasplante alogénico de intensidad reducida para el que generalmente se usa fludarabina o dosis bajas de irradiación corporal total para proporcionar una

inmunodepresión no tóxica, se demostraron tasas aceptables de MRT<sup>(103-107)</sup>.

La radioterapia de dosis bajas en campos comprometidos en sitios de enfermedad recidivante puede mejorar el control local si estos sitios no se irradiaron previamente. Generalmente se administra después de la quimioterapia de dosis altas y el rescate de células madre<sup>(108)</sup>.

En un ensayo de fase III aleatorizado (AETHERA) y controlado con placebo con pacientes adultos con riesgo alto de recaída o progresión, se demostró que el uso de BV administrado durante 1 año después de un TCHA como terapia de mantenimiento mejoró la SLP, pero no hubo beneficio en la SG<sup>(109)</sup>.

En pacientes con LHcrr que recayeron luego de un TCHA, el uso de BV permitió obtener una tasa de RC de 34%. La SLP y la SG a 5 años fueron respectivamente de 22 y 41%<sup>(110,111)</sup>. Con estos resultados notables el BV se estudió en combinación con quimioterapia como tratamiento de salvataje: BV combinado con bendamustina con tasas de RC de 43 y 77%<sup>(112,113)</sup>. Se detectaron asimismo efectos adversos relacionados con la formación de anticuerpos anti BV después del primer ciclo en el 75% de los casos<sup>(113)</sup>.

Las indicaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para la administración de BV en pacientes adultos son las siguientes: 1) linfoma de Hodgkin clásico después del fracaso de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) autógeno o luego del fracaso de por lo menos dos regímenes previos de quimioterapia multifarmacológica en pacientes que no son aptos para un TCMH; y 2) linfoma de Hodgkin clásico con riesgo alto de recaída o progresión después de la consolidación posterior a un TCMH autógeno. La FDA aprobó el nivolumab para el tratamiento de adultos y niños con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o que progresó luego de un TCMH autógeno y BV después del trasplante.

#### **Estudios en etapa de reclutamiento en adultos utilizando IIC en combinación con otros agentes declarados en National Clinical Trials, NIH, USA.**

Nivolumab + ipilimumab + BV	Fase I	NCT01896999
Nivolumab + ipilimumab + daratumumab	Fase I	NCT01592370
Nivolumab + ipilimumab + daratumumab + pomalidomide	Fase I	NCT01592370
Nivolumab + ibrutinib	Fase II	NCT02940301
Nivolumab + ICE quimioterapia	Fase II	NCT03016871

Pembrolizumab + ISRT	Fase II	NCT03179917
Pembrolizumab + AFM13	Fase I	NCT02665650
Pembrolizumab + lenalidomide	Fase I/II	NCT02875067
Pembrolizumab + ICE quimioterapia	Fase II	NCT03077828
Pembrolizumab + BV	Fase III	NCT02684292
Pembrolizumab + vorinostat	Fase I	NCT03150329
Nivolumab + bendamustine	Fase I/II	NCT03343652

### Estudios pediátricos en reclutamiento para enfermedad refractaria o recaída declarados en National Clinical Trials, NIH, USA.

Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma, NCT01780662.

Bortezomib, Ifosfamide, and Vinorelbine Tartrate in Treating Young Patients With Hodgkin's Lymphoma That is Recurrent or Did Not Respond to Previous Therapy, NCT00381940.

Los anticuerpos anti-PD-1 en estudio para niños con linfoma de Hodgkin son:

nivolumab (ADVL1412(NCT02304458)) y pembrolizumab (NCT02332668).

El anticuerpo anti-PD-L1 atezolizumab también está en estudio para niños con linfoma de Hodgkin (NCT02541604).

### Conclusiones

El LHC tiene altas tasas de remisión continua completa con tratamientos en primera línea que tienden a disminuir las secuelas a largo plazo reduciendo la toxicidad acumulativa de drogas y la administración de radioterapia en niños.

Resulta difícil realizar estudios de enfermedad recaída por la diversidad de tratamientos empleados, tanto en primera línea como en estrategias de salvataje.

Las recaídas luego de tratamientos de primera línea que no utilizaron drogas con fuerte efecto alquilante o radioterapia pueden ser rescatadas apelando a esquemas que incluyan estos agentes.

La incorporación de nuevos agentes biológicos como el BV o los IIC, como el nivolumab y el pembrolizumab, abren una perspectiva de enorme interés para nuevas estrategias de salvataje o de consolidación post TCHA en pacientes con LHcrr.

### Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

### Bibliografía

- Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Fend L, eds. Hematopathology. Philadelphia, PA: Elsevier Ltd; 2016.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris N et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
- Schwab U, Stein H, Gerdes J et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature*. 1982;299(5878): 65-67.
- Carbone A, Ghoghini A, Aldinucci D, Gattei V, Dalla-Favera R, Gaidano G. Expression pattern of MUM1/IRF4 in the spectrum of pathology of Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 2002;117(2):366-372.
- Stein H, Uchanska-Ziegler B, Gerdes J, Ziegler A, Wernet P. Hodgkin and Sternberg-Reed cells contain antigens specific to late cells of granulopoiesis. *Int J Cancer*. 1982; 29(3):283-290.
- Schmid C, Pan L, Diss T, Isaacson PG. Expression of B-cell antigens by Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. *Am J Pathol*. 1991;139(4):701-707.
- Torlakovic E, Tierens A, Dang HD, Delabie J. The transcription factor PU.1, necessary for B-cell development is expressed in lymphocyte predominance, but not classical Hodgkin's disease. *Am J Pathol*. 2001;159(5): 1807-1814.
- Re D, Müschen M, Ahmadi T et al. Oct-2 and Bob-1 deficiency in Hodgkin and Reed Sternberg cells. *Cancer Res*. 2001;61(5): 2080-2084.
- Steimle-Grauer SA, Tinguely M, Seada L, Fellbaum C, Hansmann M-L. Expression patterns of transcription factors in progressively transformed germinal centers and Hodgkin lymphoma. *Virchows Arch*. 2003; 442(3):284-293.
- Krenacs L, Himmelmann AW, Quintanilla-Martinez L et al. Transcription factor B-cell-specific activator protein (BSAP) is differentially expressed in B cells and in subsets of B-cell lymphomas. *Blood*. 1998; 92(4):1308-1316.

11. Ushmorov A, Leithäuser F, Sakk O et al. Epigenetic processes play a major role in B-cell-specific gene silencing in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107(6):2493-2500.
12. Dukers DF, van Galen JC, Giroth C et al. Unique polycomb gene expression pattern in Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma-derived cell lines. *Am J Pathol*. 2004;164(3):873-881.
13. Renné C, Martin-Subero JJ, Eickernjäger M et al. Aberrant expression of ID2, a suppressor of B-cell-specific gene expression, in Hodgkin's lymphoma. *Am J Pathol*. 2006; 169(2):655-664.
14. Jundt F, Acikgöz O, Kwon S-H et al. Aberrant expression of Notch1 interferes with the B-lymphoid phenotype of neoplastic B cells in classical Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2008;22(8):1587-1594.
15. Bi G, Jiang G. The molecular mechanism of HDAC inhibitors in anticancer effects. *Cell Mol Immunol*. 2006;3(4):285-290.
16. Younes A, Oki Y, Bociek RG et al. Mocetinostat for relapsed classical Hodgkin's lymphoma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(13):1222-1228.
17. 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.
18. Kirschbaum MH, Goldman BH, Zain JM et al. A phase 2 study of vorinostat for treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0517. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(2):259-262.
19. Du J, Neuenschwander M, Yu Y et al. Pharmacological restoration and therapeutic targeting of the B-cell phenotype in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;129(1): 71-81.
20. Polito L, Bortolotti M, Maiello S, Battelli MG, Bolognesi A. Rituximab and other new anti- CD20 Mabs for Non-Hodgkin's lymphoma treatment. *Eur Med J Oncol*. 2014;2:63-69.
21. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):540-549.
22. Kantarjian H, Stein A, Gökbuegü N et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847.
23. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):284-292.
24. Chen R, Palmer JM, Martin P et al. Results of a multicenter phase II trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/ refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2136-2140.
25. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al; AETHERA Study Group. 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, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 385(9980):1853-1862.
26. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331-344.
27. Diepstra A, van Imhoff GW, Karim-Kos HE et al. HLA class II expression by Hodgkin Reed-Sternberg cells is an independent prognostic factor in classical Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(21): 3101-3108.
28. Nijland M, Veenstra RN, Visser L et al. HLA dependent immune escape mechanisms in B-cell lymphomas: implications for immune 1662 blood® 12 APRIL 2018 | VOLUME 131, NUMBER 15 MOTTOK and STEIDL checkpoint inhibitor therapy? *OncoImmunology*. 2017;6(4):e1295202.
29. Reichel J, Chadburn A, Rubinstein PG et al. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Blood*. 2015;125(7): 1061-1072.
30. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer*. 1997;70(4):375-382.
31. Roskrow MA, Suzuki N, Gan Y et al. Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T lymphocytes for the treatment of patients with EBV-positive relapsed Hodgkin's disease. *Blood*. 1998;91(8):2925-2934.
32. Bollard CM, Aguilar L, Straathof KC et al. Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus1 Hodgkin's disease. *J Exp Med*. 2004;200(12):1623-1633.
33. Bollard CM, Gottschalk S, Torrano V et al. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane proteins. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):798-808.

34. Gerdemann U, Katari U, Christin AS et al. Cytotoxic T lymphocytes simultaneously targeting multiple tumor-associated antigens to treat EBV negative lymphoma. *Mol Ther.* 2011;19(12):2258-2268.
35. Cruz CR, Gerdemann U, Leen AM et al. Improving T-cell therapy for relapsed EBV negative Hodgkin lymphoma by targeting upregulated MAGE-A4 (published correction appears in *Clin Cancer Res.* 2012;18(3):913). *Clin Cancer Res.* 2011;17(22):7058-7066.
36. Li Z, Ju X, Lee K, Clarke C, Hsu JL, Abadir E, Bryant CE, Pears S, Sunderland N, Heffernan S, Hennessy A, Lo TH, Pietersz GA, Kupresanin F, Fromm PD, Silveira PA, Tsonis C, Cooper WA, Cunningham I, Brown C, Clark GJ, Hart DNJ. CD83 is a new potential biomarker and therapeutic target for Hodgkin lymphoma. *Haematologica.* 2018 Apr;103(4):655-665.
37. Joos S, Menz CK, Wrobel G et al. Classical Hodgkin lymphoma is characterized by recurrent copy number gains of the short arm of chromosome 2. *Blood.* 2002;99(4):1381-1387.
38. Barth TFE, Martin-Subero JI, Joos S et al. Gains of 2p involving the REL locus correlate with nuclear c-Rel protein accumulation in neoplastic cells of classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2003;101(9):3681-3686.
39. Hartmann S, Martin-Subero JI, Gesk S et al. Detection of genomic imbalances in microdissected Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's lymphoma by arraybased comparative genomic hybridization. *Haematologica.* 2008;93(9):1318-1326.
40. Steidl C, Telenius A, Shah SP et al. Genomewide copy number analysis of Hodgkin Reed-Sternberg cells identifies recurrent imbalances with correlations to treatment outcome. *Blood.* 2010;116(3):418-427.
41. Joos S, Küpper M, Ohl S et al. Genomic imbalances including amplification of the tyrosine kinase gene JAK2 in CD301 Hodgkin cells. *Cancer Res.* 2000;60(3):549-552.
42. Green MR, Monti S, Rodig SJ et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010;116(17):3268-3277.
43. Weniger MA, Melzner I, Menz CK et al. Mutations of the tumor suppressor gene SOCS-1 in classical Hodgkin lymphoma are frequent and associated with nuclear phospho-STAT5 accumulation. *Oncogene.* 2006;25(18):2679-2684.
44. Gunawardana J, Chan FC, Telenius A et al. Recurrent somatic mutations of PTPN1 in primary mediastinal B cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Nat Genet.* 2014;46(4):329-335.
45. Younes A, Romaguera J, Fanale M et al. Phase I study of a novel oral Janus kinase 2 inhibitor, SB1518, in patients with relapsed lymphoma: evidence of clinical and biologic activity in multiple lymphoma subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4161-4167.
46. Kim SJ, Kang HJ, Shin D-Y et al. Pilot study of ruxolitinib in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma (abstract). *Blood.* 2014;124(21). Abstract 4443.
47. Szydłowski M, Prochorec-Sobieszek M, Szumera-Ciećkiewicz A et al. Expression of PIM kinases in Reed-Sternberg cells fosters immune privilege and tumor cell survival in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2017;130(12):1418-1429.
48. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2010;85(5):320-324.
49. Oki Y, Buglio D, Fanale M et al. Phase I study of panobinostat plus everolimus in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(24):6882-6890.
50. Pardoll, D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012, 12, 252-264
51. Carey CD, Connelly C, Gjini E, Roemer MG, Stack E, Hodi S, Shipp MA, Rodig SJ. Quantitative assessment of PD-L1 expression in classical Hodgkin lymphoma suggests a critical role for tumor associated macrophages in suppressing anti-tumor immunity. *Blood.* 2015, 126, 1440.
52. Jiang Y, Li Y, Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis.* 2015 Jun 18;6:e1792.
53. Odorizzi PM, Wherry EJ. Inhibitory receptors on lymphocytes: Insights from infections. *J Immunol.* 2012, 188, 2957-2965.
54. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, Freeman GJ, Ahmed R. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature.* 2006, 439, 682-687.
55. Nguyen LT, Ohashi PS. Clinical blockade of PD1 and LAG3—potential mechanisms of action. *Nat Rev Immunol.* 2015, 15, 45-56.
56. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattray D, Freeman GJ et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015, 372, 311-319.

57. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, Snyder ES, Ricart AD, Balakumaran A, Rose S et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol.* 2016, 34, 3733-3739.
58. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, Radford J, Ribrag V, Molin D, Vassilakopoulos TP et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017, 35, 2125-2132.
59. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, Timmerman JM, Collins GP, Ramchandren R, Cohen JB 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, 1428-1439.
60. Chen R, Gibb AL, Collins GP, Popat R, El-Sharkawi D, Burton C, Lewis D, Miall FM, Forgie A, Compagnoni A et al. Blockade of the PD-1 checkpoint with anti-PD-L1 antibody avelumab is sufficient for clinical activity in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (CHL). *Hematol Oncol.* 2017, 35, 67.
61. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, Vose JM, Ramchandren R, Feldman TA, LaCasce AS, Ansell SM, Moskowitz CH, Fenton K et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018, 131, 1183-1194.
62. Ramchandren R. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (CHL): Results from the phase 2 checkmate 205 study. In Proceedings of the 59th Annual American Society of Hematology Conference, San Diego, CA, USA, 6 December 2017.
63. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, Hoos A, Barrington SF, Armand P. Refinement of the Lugano classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood.* 2016, 128, 2489-2496.
64. Green MR, Monti S, Rodig SJ et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010;116(17):3268-3277.
65. Green MR, Rodig S, Juszczynski P et al. Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy. *Clin Cancer Res.* 2012;18(6):1611-1618.
66. Metzger ML, Hudson MM, Krasin MJ et al. Initial response to salvage therapy determines prognosis in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma patients. *Cancer.* 2010;116(18): 4376-84.
67. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood.* 2001;97 (3): 616-23.
68. Schellong G, Dörffel W, Claviez A et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol.* 2005;23(25): 6181-9.
69. Gorde-Grosjean S, Oberlin O, Leblanc T et al. Outcome of children and adolescents with recurrent/refractory classical Hodgkin lymphoma, a study from the Société Française de Lutte contre le Cancer des Enfants et des Adolescents (SFCE). *Br J Haematol.* 2012;158 (5): 649-56.
70. Nachman JB, Sposto R, Herzog P et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2002;20 (18): 3765-71.
71. Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K et al. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51 (5): 1209-18.
72. Cairo MS, Shen V, Krailo MD et al. Prospective randomized trial between two doses of granulocyte colony-stimulating factor after ifosfamide, carboplatin, and etoposide in children with recurrent or refractory solid tumors: a children's cancer group report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23(1): 30-8.
73. Horton TM, Drachtman RA, Chen L 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 Haematol.* 2015;170 (1): 118-22.
74. Trippett TM, Schwartz CL, Guillerman RP et al. Ifosfamide and vinorelbine is an effective reinduction regimen in children with refractory/relapsed Hodgkin lymphoma, AHOD00P1: a children's oncology group report. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62 (1): 60-4.
75. Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA et al. Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a children's oncology group report. *J Clin Oncol.* 2009;27 (9): 1456-61.

76. Shankar A, Hayward J, Kirkwood A et al. Treatment outcome in children and adolescents with relapsed Hodgkin lymphoma--results of the UK HD3 relapse treatment strategy. *Br J Haematol.* 2014;165(4): 534-44.
77. Wimmer RS, Chauvenet AR, London WB et al. APE chemotherapy for children with relapsed Hodgkin disease: a Pediatric Oncology Group trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46 (3): 320-4.
78. Sandlund JT, Pui CH, Mahmoud H et al. Efficacy of high-dose methotrexate, ifosfamide etoposide and dexamethasone salvage therapy for recurrent or refractory childhood malignant lymphoma. *Ann Oncol.* 2011;22(2): 468-71.
79. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood.* 2008;111 (1): 109-11.
80. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6: CD009411.
81. Aparicio J, Segura A, Garcerá S et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1999;10 (5): 593-5.
82. Kobrinsky NL, Sposto R, Shah NR et al. Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone etoposide, cisplatin, cytarabine, and l-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. *J Clin Oncol.* 2001;19 (9): 2390-6.
83. Bonfante V, Viviani S, Santoro A et al. Ifosfamide and vinorelbine: an active regimen for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol.* 1998;103 (2): 533-5.
84. Zinzani PL, Bendandi M, Stefoni V et al. Value of gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease patients. *Haematologica.* 2000;85 (9): 926-9.
85. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2000;18 (13): 2615-9.
86. Baker KS, Gordon BG, Gross TG et al. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 1999;17 (3): 825-31.
87. Akhtar S, Rauf SM, Elhassan TA et al. Outcome analysis of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in adolescent and young adults with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 2016;95 (9): 1521-35.
88. Shafer JA, Heslop HE, Brenner MK et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplant as salvage therapy for Hodgkin's lymphoma in adolescents and young adults at a single institution. *Leuk Lymphoma.* 2010;51 (4): 664-70.
89. Claviez A, Sureda A, Schmitz N. Haematopoietic SCT for children and adolescents with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42 (Suppl 2): S16-24.
90. Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD, Hogge DE, Klasa RJ, Nantel SH, Sutherland HJ, Klingemann HG, Fairey RN, Voss NJ et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin (CBV +/- p) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. *Blood.* 1995;86, 451-456.
91. Andre M, Henry-Amar M, Pico JL, Brice P, Blaise D, Kuentz M, Coiffier B, Colombat P, Cahn JY, Attal M et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: A case-control study. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. J Clin Oncol.* 1999, 17, 222-229.
92. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Muller P, Kirchner H et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomised trial. *Lancet.* 2002, 359, 2065-2071.
93. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A, Arora M, Ramsay NK, Orchard PJ, MacMillan ML et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006, 12, 1065-1072.
94. Nikolaenko L, Chen R, Herrera AF. Current strategies for salvage treatment for relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2017, 8, 293-302.
95. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31 (8): 667-78.

96. Lieskovsky YE, Donaldson SS, Torres MA et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices. *J Clin Oncol.* 2004;22 (22): 4532-40.
97. Akhtar S, Abdelsalam M, El Weshi A et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma in the kingdom of Saudi Arabia: King Faisal specialist hospital and research center experience. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42 (Suppl 1): S37-S40.
98. Harris RE, Termuhlen AM, Smith LM et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with refractory or relapsed lymphoma: results of Children's Oncology Group study A5962. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17 (2): 249-58.
99. Wadehra N, Farag S, Bolwell B et al. Long-term outcome of Hodgkin disease patients following high-dose busulfan etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12 (12): 1343-9.
100. Cooney JP, Stiff PJ, Toor AA et al. BEAM allogeneic transplantation for patients with Hodgkin's disease who relapse after autologous transplantation is safe and effective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9 (3): 177-82.
101. Claviez A, Klingebiel T, Beyer J et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation following fludarabine-based conditioning in six children with advanced Hodgkin's disease. *Ann Hematol.* 2004;83 (4): 237-41.
102. Sureda A, Schmitz N. Role of allogeneic stem cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002;13 (Suppl 1): 128-32.
103. Carella AM, Cavaliere M, Lerma E et al. Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem-cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2000;18 (23): 3918-24.
104. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood.* 2002;100 (13): 4310-6.
105. Devetten MP, Hari PN, Carreras J et al. Unrelated donor reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(1): 109-17.
106. 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): 230-8.
107. Rauf MS, Maghfoor I, Elhassan TA et al. High-dose chemotherapy and auto-SCT for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma patients refractory to first-line salvage chemotherapy but responsive to second-line salvage chemotherapy. *Med Oncol.* 2015;32 (1): 388.
108. Wadhwa P, Shina DC, Schenkein D et al. Should involved-field radiation therapy be used as an adjunct to lymphoma autotransplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2002;29 (3): 183-9.
109. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;385 (9980): 1853-62.
110. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Ramchandren R, Bartlett NL, Cheson BD, de Vos S 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.
111. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Huebner D et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016, 128, 1562-1566.
112. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, Amengual JE, Deng C, Kalac M, Falchi L, Marchi E, Turenne I, Lichtenstein R et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: An international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2018, 19, 257-266.
113. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, Caimi P, Agura E, Matous J, Ansell SM, Crosswell HE, Islas-Ohlmayer M, Behler C et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: A highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018 Jul 5;132(1):40-48.