

THERAPEUTIC RESPONSE IN PATIENTS WITH CD30+ LYMPHOMAS
TO BIOLOGICAL THERAPYTERAPIJSKI ODGOVOR BOLESNIKA SA CD30+ LIMFOMIMA NA
PRIMENU BIOLOŠKE TERAPIJEJelena Cakić¹, Irena Đunić^{1,2}¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za hematologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: cakic.jelena995@gmail.com

Abstract

Introduction: Improvements in combined chemotherapy and radiotherapy of the newly diagnosed Hodgkin's lymphoma (HL) resulted in sustained remission rates of approximately 60% to 80%. However, about 5% of the early stages of the disease and 30% to 40% of advanced disease experience relapses after initial chemotherapy. Standard in the treatment of patients with relapse or refractory HL is salvage therapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT). In approximately 50% patients relapse after ASCT and then effective therapeutic options are limited. Brentuximab vedotin (Adcetris®) is a new antibody-drug conjugate that leads to a high response in the CD30 + lymphomas after ASCT.

Material and Methods: Retrospective study included 20 patients, on average aged 53.31 years, that were diagnosed with Hodgkin and Non-Hodgkin lymphomas and treated with Brentuximab vedotin in Clinic for Hematology, Clinical Center of Serbia, in period of 2002 to 2018. The informations of the patients were gathered and databases have been formed from the history of the disease. Statistical analysis included descriptive statistical methods that were done in SPSS programe.

Results: The objective response rate (CR + PR) was 76.5% with 29.4% complete remissions (CR) and 47.1% partial remissions (PR). Progressive disease was observed in 17.6%. The median duration of the therapeutic response was 9 months.

Conclusion: The application of biological therapy has led to significant progression in the treatment of relapse/refractory Hodgkin's lymphoma, but it is more effective to apply it as a consolidative therapy after ASCT in order to achieve better results of treatment of these patients.

Keywords:Hodgkin lymphoma,
brentuximab vedotin,
treatment efficacy

Sažetak

Uvod: Poboljšanja u kombinovanoj hemioterapiji i radioterapiji novodijagnostikovanog Hodgkin-ovog limfoma (HL) rezultirala su trajnim stopama remisije od približno 60% do 80%. Međutim, oko 5% ranih stadijuma bolesti i 30% do 40% uznapredovalih bolesti dožive relaps nakon inicijalne hemioterapije. Standard u terapiji bolesnika sa relapsom ili refraktornim HL je hemioterapija spašavanja (*salvage* terapija) nakon koje sledi autologna transplantacija matičnih ćelija (ASCT). Kod otprilike 50% ovih bolesnika javlja se relaps bolest nakon ASCT kada mogućnosti lečenja postaju ograničene. Brentuximab vedotin (Adcetris®) je novi konjugat antitelo-lek koji dovodi do visokog odgovora kod CD30+ limfoma nakon ASCT.

Materijali i metode: U retrospektivnoj studiji ispitivano je 20 bolesnika, prosečne starosti 24,65 godina, obolelih od Hodgkin i Non-Hodgkin limfoma i lečenih biološkom terapijom na Klinici za hematologiju, Kliničkog centra Srbije, u periodu od 2002. do 2018. godine. Na osnovu informacija o bolesnicima dobijenih iz istorija bolesti formirane su baze podataka. Statistička analiza podataka obuhvatala je metode deskriptivne statistike i urađena je u SPSS programu.

Rezultati: Stopa objektivnog odgovora bila je 76,5% (CR+PR) sa postignutih 29,4% kompletnih remisija (CR) i 47,1% parcijalnih remisija (PR). Progresija bolesti zabeležena je kod 17,6% bolesnika. Medijana dužine trajanja terapijskog odgovora na BV bila je 9 meseci.

Zaključak: Primena biološke terapije dovela je do značajnog napretka u lečenju relapsa/refraktarnog Hodgkin-ovog limfoma, ali je efikasnije primeniti je kao ranu konsolidacionu terapiju odmah nakon ASCT, u cilju boljih rezultata lečenja ovih bolesnika.

Ključne reči:

Hodgkin limfom, brentuksimab vedotin, efikasnost terapije

Uvod

Poboljšanja u kombinovanoj hemioterapiji i radioterapiji u odmaklom stadijumu novodijagnostikovanog Hodgkin-ovog limfoma (HL) rezultirala su trajnim stopama remisije od približno 60% do 80% (1,2). Međutim, veliki deo bolesnika sa HL nije izlečen. Otprilike 5% ranih stadijuma bolesti i 30% do 40% uznapredovalih bolesti dožive relaps nakon terapije prve linije (3,4).

Standard u terapiji bolesnika sa relapsom ili refraktornim HL je hemioterapija spašavanja (*salvage* terapija) nakon koje sledi autologna transplantacija matičnih ćelija (ASCT), koja može izazvati dugoročne remisije u oko 50% pacijenata (5). *Salvage* terapije (DHAP, ICE, ESHAP) se daju pre ASCT, a postizanje negativnog PET-a trebalo bi da bude cilj *salvage* terapije, bez obzira na primenjeni protokol, jer se pokazalo da je kompletan odgovor pre ASCT povezan sa poboljšanim kliničkim ishodom. Nažalost, kod otprilike 50% ovih bolesnika javlja se relaps bolesti nakon ASCT, dok su mogućnosti lečenja ograničene na palijativnu hemioterapiju, radioterapiju ili primenu nove biološke terapije, a u odabranim slučajevima, transplantaciju alogenih matičnih ćelija (5,6,7). Recidiv ili progresija bolesti nakon ASCT je povezana sa veoma lošom prognozom i pacijenti imaju procenjeni prosečni vek preživljavanja manji od 3 godine (8).

Maligne Hodgkin-ove *Reed-Sternberg* ćelije klasičnog HL karakteriše ekspresija CD30 antigena, člana superfamilije faktora nekroze tumora (9,10). CD30 je takođe visoko i ravnomerno ekspresiran na površini ćelija T anaplastičnog limfoma velikih ćelija (*T-ALCL - anaplastic large-cell lymphoma*) i u mnogim drugim podtipovima

Non Hodgkin limfoma (NHL - *Non-Hodgkin Lymphoma*) (11). Visoki nivoi ekspresije specifičnog antigena na ćelijama karcinoma, a ograničena ekspresija na zdravim ćelijama, čine CD30 antigen idealnom metom za terapiju monoklonskim antitelima. Terapija monoklonskim antitelima usmerena protiv jedinstvenih antigena ekspresiranih na malignim ćelijama uspešno je integrisana u mnoge terapijske protokole.

Brentuksimab vedotin (Adcetris®) je novi konjugat antitelo-lek koji deluje upravo na CD30 antigen ekspresiran na malignim ćelijama limfoma i indukuje zaustavljanje ćelijskog ciklusa, što rezultira apoptozom ćelije koja ekspresira CD30 antigen (12). Pokazalo se da Brentuksimab vedotin (BV) dovodi do visokog odgovora kod CD30+ maligniteta. Dve ključne studije su pokazale njegovu efikasnost u recidivantnom/refraktornom HL (13) i *T-ALCL*, sa ukupnom stopom odgovora od 75% odnosno 86%, kada je primenjen kao monoterapija (13). Na osnovu kliničke koristi uočene u HL i *T-ALCL*, efikasnost BV je takođe testirana u mnogim drugim NHL koji ekspresiraju CD30 antigen.

Cilj našeg istraživanja je bio da utvrdimo efikasnost terapijskog odgovora bolesnika sa CD30+ limfomima na primenu biološke terapije – BV.

Materijali i metode

Istraživanje je sprovedeno u vidu retrospektivne studije na osnovu baze podataka Klinike za hematologiju Kliničkog centra Srbije, u toku decembra meseca 2018. godine. Studijom je obuhvaćeno 20 bolesnika kojima je postavljena dijagnoza HL i *T-ALCL* u periodu od 2002. do

2018. godine, a kod kojih je primenjen BV u periodu od aprila 2017. do februara 2019.godine.

Podaci o demografskim karakteristikama (starost, pol), postavljenoj dijagnozi, kao i podaci o kliničkom stadijumu bolesti (CS) u trenutku postavljanja dijagnoze (II, III ili IV stadijum) koji su dobijeni na osnovu patohistoloških i imunohistohemijskih analiza bioptiranog uzorka, za potrebe istraživanja, dobijeni su iz medicinske dokumentacije bolesnika (istorija bolesti). Takođe, odatle su preuzeti i podaci o primenjenoj inicijalnoj hemioterapiji (ABVD i CHOP) kao i podaci o terapijskom odgovoru na inicijalnu terapiju (kompletna remisija – CR, parcijalna remisija – PR, stabilna bolest – SD, progresivna bolest – PD). Zatim podaci o primenjenoj salvage terapiji (DHAP, ICE, ESHAP, Rx), podaci o urađenoj autolognoj transplantaciji matičnih ćelija (ASCT), podaci o trajanju odgovora nakon ASCT, kao i podaci o primeni biološke terapije u vidu Brentuksimab vedotina i trajanju tog odgovora takođe su prikupljeni iz medicinske dokumentacije bolesnika na Klinici za hematologiju KCS.

Pacijenti su primali BV (1,8 mg/kg, intravenski) u ciklusima na 3 nedelje do neprihvatljive toksičnosti, progresije bolesti ili do ukupno 16 ciklusa. Procena odgovora na primenjenu terapiju rađena je na svaka 4 ciklusa (nakon IV, VIII i XII) pomoću MSCT (*multislice computer tomography*). Pacijenti sa kompletnom remisijom, parcijalnom remisijom ili stabilnom bolešću (prema protokolu definisanim kriterijumima kliničke koristi) mogli su da nastave sa terapijom. Terapija je prekinuta nakon potvrđivanja progresije bolesti.

Statistička obrada je obuhvatila formiranje baze podataka, sa grupisanjem i tabeliranjem rezultata po ispitivanim karakteristikama bolesnika. Statistička analiza prikupljenih podataka podrazumevala je metode deskriptivne i analitičke statistike i urađena je u SPSS programu, verzija 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Za ispitivanje povezanosti korišćen je Spirmanov test korelacije rangova.

Rezultati

U **tabeli 1** prikazane su demografske i kliničke karakteristike bolesnika.

Studijom je obuhvaćeno 20 bolesnika od kojih je kod 17 (85%) postavljena dijagnoza Hodgkin-ovog limfoma a kod 3 bolesnika (15%) je postavljena dijagnoza Non Hodgkin-ovog limfoma. U ispitivanoj grupi muškaraca je bilo 9 (45%), a žena 11 (55%). Prosečna starost iznosila je $24,6 \pm 5,40$ godina. Najmlađi bolesnik imao je 16 a najstariji 37 godina u vreme postavljanja dijagnoze. Od ukupno 20 bolesnika, 9 (45%) je u trenutku postavljanja dijagnoze bilo u II kliničkom stadijumu bolesti, 9 (45%) u III kliničkom stadijumu, a 2 bolesnika (10%) u IV stadijumu bolesti.

U **tabeli 2** prikazani su terapijski odgovori na primenjene terapijske modalitete kao i dužina trajanja odozgovora.

Analizirajući terapijski odgovor nakon inicijalne hemioterapije, kompletnu remisiju (CR) je postiglo 50% bolesnika. Jedan bolesnik (5%) je postigao parcijalnu remisiju (PR), kod 5 bolesnika (25%) je utvrđena stabilna bolest (SD), dok je kod njih 4 (20%) došlo do progresije bolesti (PD).

Od ukupno 17 bolesnika kod kojih je nakon salvage terapije rađena ASCT, 35,3% bolesnika je postiglo CR, PR (11,8%), SD (35,3%), dok je kod 17,6% došlo do PD. Analizirajući dužinu trajanja terapijskog odgovora nakon ASCT do drugog relapsa bolesti, procenjena medijana bila je 14 meseci (95% interval poverenja, 0 – 96 meseci).

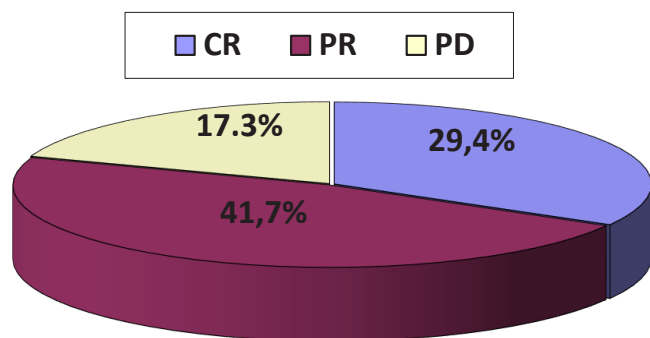
Kod 17 od 20 bolesnika, kod kojih je primenjena biološka terapija u vidu Brentuximab vedotina, a koji su pritom mogli biti procenjeni, objektivni odgovor (CR+PR) zabeležen je kod 13 bolesnika, sa postignutih 29,4% kompletnih remisija (CR) i 47,1% parcijalnih remisija (PR). Progresija bolesti zabeležena je kod 4 bolesnika (23,5%), (**grafikon 1**).

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika

Varijabla	Broj	Procenat
Pol		
Muškarci	9	45%
Žene	11	55%
Starost	$24,6 \pm 5,40$	
Dijagnoza		
Hodgkin limfom	17	85%
Non Hodgkin limfom	3	15%
CS		
II	9	45%
III	9	45%
IV	2	10%

Tabela 2. Terapijski odgovori na primenjenu terapiju i dužina trajanja odgovora

Varijabla	Broj	Procenat
Odgovor na inicijalnu terapiju		
CR	10	50%
PR	1	5%
SD	5	25%
PD	4	20%
Odgovor nakon ASCT		
CR	6	35,3%
PR	2	11,8%
SD	6	35,3%
PD	3	17,6%
Trajanje odgovora nakon ASCT		Medijana: 14 meseci (0 – 96)
Odgovor na BV		
CR	5	29,4%
PR	7	47,1%
PD	4	23,5%
Trajanje odgovora na BV		Medijana: 9 meseci (2– 20)

**Grafikon 1.** Terapijski odgovor bolesnika na primenu Brentuksimab vedotina

Terapijski odgovor nije procenjen kod 3 ispitanika, s obzirom da je terapija bila u toku. Medijana dužine trajanja terapijskog odgovora na BV bila je 9 meseci (95% interval poverenja, 2-20 meseci) za 13 bolesnika koji su postigli objektivni odgovor. Dužina trajanja terapijskog odgovora nije mogla biti procenjena kod ukupno 7 bolesnika, s obzirom da je kod 4 bolesnika došlo do progresije bolesti u toku same terapije, a kod 3 bolesnika je terapija u toku. Takođe je zabeleženo da je kod 2 bolesnika nakon terapije BV (kod jednog nakon 10 meseci terapije, kod drugog nakon 15 meseci) došlo do progresije bolesti nakon koje je urađena alogena transplantacija matičnih ćelija (*allo-SCT*) i postignuta je CR kod oba bolesnika.

Pored toga ispitivana je i korelacija između dužine trajanja terapijskog odgovora nakon ASCT i terapijskog odgovora na BV u smislu postizanja CR ili PR, ali nije nađena statistički značajna povezanost. Izvesno je da je mali uzorak uticao na statističku obradu podataka i dobijene rezultate.

Ukupno preživljavanje nije procenjeno jer je svih 20 bolesnika obuhvaćenih ovim ispitivanjem živo.

Diskusija

Hodgkin-ov limfom (HL) je retka bolest sa procenjenih 9.060 novih slučajeva godišnje u Sjedinjenim Američkim Državama i smatra se visoko izlečivim sa stopama dugoročnog preživljavanja koje prelaze 80% (14, 15). Za većinu pacijenata sa recidivantnim ili refraktornim HL, izbor se sastoji od visokodozne hemioterapije (HDCT), nakon čega sledi ASCT. Međutim, kod bolesnika kod kojih dođe do relapsa bolesti nakon ASCT efikasne terapijske mogućnosti su ograničene. Visokodozna biološka terapija u vidu Brentuksimab vedotina nakon ASCT pokazala se kao dobra terapija hematoloških maligniteta kao što su HL i NHL. Na osnovu brojnih studija, BV je odobren za lečenje odraslih pacijenata sa relapsom ili refraktornim CD30+ HL nakon ASCT. Zbog toga je ispitivanje terapijskog odgovora na primenu BV i dalje izazov i predmet mnogih istraživanja (14, 15)

Istraživanje sprovedeno u Sjedinjenim Američkim Državama imalo je za cilj ispitivanje terapijske efikasnosti BV za bolesnike sa CD30+ hematološkim malignitetima (HL i NHL). (15). To istraživanje je obuhvatilo 45 bolesnika sa predominacijom dijagnoze HL (93%), prosečna starost bila je 36 godina a 73% bolesnika je imalo prethodnu ASCT. Rezultati ove studije pokazali su da je objektivni odgovor u vidu CR nakon BV postignut kod 24,3% bolesnika, dok je PR postiglo 13,3%. Medijana dužine trajanja odgovora bila je 9,7 meseci. Progresija bolesti zabeležena je u 17,7% slučajeva. S obzirom da su bolesnici u ovom istraživanju bili podvrgnuti istim terapijskim protokolima kao i bolesnici u našem istraživanju (inicijalna hemioterapija, salvage terapija i ASCT) pre uvođenja biološke terapije BV rezultati našeg istraživanja pokazuju sličnost

sa ovim istraživanjem (CR=29,4% PR=47,1% PD=23,5%, medijana trajanja odgovora je 9 meseci), s tim da je prosečna starost naših bolesnika 24 godine.

U SAD je takođe rađena jedna multinacionalna studija koja podržava ove rezultate (13). Efikasnost BV je takođe procenjivana kod pacijenata sa relapsom ili refraktornim HL nakon ASCT. Rezultati ove studije su pokazali da je objektivni odgovor postignut u 75% slučajeva, sa 34% CR i 41% PR, što je u skladu sa dobijenim rezultatima u našem istraživanju. Ovi pacijenti su imali lošu prognozu, jer je medijana trajanja odgovora nakon ASCT bila samo 6,7 meseci (u našem istraživanju 14 meseci). U ovom kontekstu, ispitivanje postignutog objektivnog odgovora na biološku terapiju, posebno postignutih CR, jako je značajno nakon neuspjeha prethodne kombinovane hemoterapije i ASCT. Ova studija je pokazala da pacijenti koji su postigli CR imaju mnogo duže trajanje odgovora, preko 20 meseci, u poređenju sa 6,7 meseci koliko iznosi medijana dužine trajanja odgovora na BV za sve pacijente sa objektivnim odgovorom (CR + PR) (13). Na osnovu ovih studija, pokazalo se da je za lečenje odraslih pacijenata sa relapsom ili refraktornim CD30+ HL i NHL nakon ASCT terapija BV dobro rešenje (16).

U literaturi se takođe navodi da sada postoje dokazi za korišćenje Brentuximab vedotina i kod HL pacijenata u vidu salvage terapije pre ASCT i kao terapija konsolidacije nakon ASCT (17). Studija rađena u SAD ispitivala je efikasnost BV kao salvage terapije pre ASCT kod bolesnika sa HL i rezultati njihove studije pokazuju da je ukupni odgovor za 37 bolesnika bio 68%, stopa CR je bila 35%, a takođe je pokazana i dobra tolerancija ove terapije od strane bolesnika (18). Takođe, u još jednoj studiji ispitivana je efikasnost BV ali u kombinaciji sa bendamustinom kao prve linije spašavanja pri čemu su dobijeni jako dobri rezultati koji pokazuju da posle medijane od 2 ciklusa kombinovane terapije (raspon 1-6), kod 53 bolesnika je postignuta stopa CR čak 73,6%, pri čemu velika većina bolesnika (87%) prelazi na ASCT nakon samo dva ciklusa ove terapije a ishodi posle ASCT su generalno bili odlični (19).

AETHERA studija faze 3 pokazala je da BV značajno produžava vreme bez progresije bolesti (*PFS - progression free survival*) tj. znatno produžava dužinu trajanja odgovora kada se daje kao rana konsolidaciona terapija odmah nakon ASCT kod pacijenata sa HL sa faktorima rizika za relaps ili progresiju posle transplantacije (PFS u ovoj studiji je bio 59% u odnosu na placebo od 41%) (17).

Zaključak

Primena biološke terapije dovela je do napretka u lečenju bolesnika sa relapsirajućim i refraktarnim Hodgkinovim limfomom. Stopa kompletne remisije kod bolesnika kod kojih je Brentuksimab vedotin primenjen u relapsu bolesti nakon ASCT iznosi oko 30% a parcijalni odgovor postigne skoro polovina ovih bolesnika. Međutim, i dalje oko 50% bolesnika ne postiže zadovoljavajući odgovor na primenu biološke terapije u relapsu bolesti nakon ASCT. Najnovije studije pokazale su da Brentuksimab vedotin primenjen

odmah nakon ASCT kao terapija konsolidacije terapijskog odgovora daje bolje rezultate u smislu veće stope postizanja remisije bolesti i trajanja terapijskog odgovora. Imajući u vidu navedeno kao i rezultate našeg istraživanja, može se zaključiti da je biološka terapija napravila značajan progres u lečenju relapsa/refraktarnog HL. Takođe, nameće se zaključak da je efikasnije primeniti biološku terapiju odmah nakon ASCT ne čekajući relaps bolesti, u cilju boljih rezultata lečenja ovih bolesnika.

Literatura

1. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:6400-8.
2. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:2386-95.
3. Sureda A, Constans M, Iriando A, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol.* 2005;16:625-33.
4. 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;12:1065-72.
5. Sureda A, Constans M, Iriando A, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol.* 2005;16(4):625-33.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
7. Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;97-506.
8. Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(11):2531-3.
9. Dürkop H, Latza U, Hummel M, et al. Molecular cloning and expression of a new member of the nerve growth factor receptor family that is characteristic for Hodgkin's disease. *Cell.* 1992;68:421-7.
10. Falini B, Pileri S, Pizzolo G, et al. CD30 (Ki-1) molecule: A new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. *Blood.* 1995;85:1-14.
11. Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985;66:848-58.
12. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood.* 2003;102:1458-65.
13. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:2183-9.
14. Deng C, Pan B, O'Connor OA. Brentuximab vedotin. *Clin Cancer Res.* 2013;19(1):22-7.
15. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1812-21.
16. Fedele R, Martino M, Recchia AG, et al. Clinical Options in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Updated Review. *J Immunol Res.* 2015;2015:968212.
17. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood.* 2018;132(25):2639-42.

18. 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):2136-40.
19. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132(1):40-8.